

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЦЕПИЛОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ИЗУЧЕНИЕ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ
С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В ПРОЦЕССЕ
БАЛЬНЕОГРЯЗЕЛЕНИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Профессор Ю.В.Каракулова
Профессор Е.В.Владимирский

Пермь 2018

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПАТОГЕНЕЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ВОЗМОЖНОСТИ БАЛЬНЕОГРЯЗЕТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ РЕАБИЛИТАЦИИ.....	16
1.1. Патогенез когнитивных нарушений при хронической цереброваскулярной патологии.....	16
1.2. Влияние нейротрофических факторов на цереброваскулярные заболевания.....	22
1.3. Возможность бальнеогрязетерапии в качестве метода реабилитации цереброваскулярных патологий. История изучения влияния бальнеогрязетерапии на течение сердечно – сосудистых заболеваний...	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика собственных наблюдений.....	47
2.2. Методы исследования.....	54
2.2.1 Исследование объективного статуса.....	54
2.2.2 Нейропсихологическое исследование.....	55
2.2.3 Исследование вегетативной нервной системы.....	58
2.2.4 Инструментальные методы исследования.....	59
2.2.5 Лабораторная диагностика.....	61
2.3. Методы лечения пациентов в условиях курорта «Ключи».....	67
2.4. Статистическая обработка данных	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДО ЛЕЧЕНИЯ.....	70

3.1. Неврологический статус и индекс повседневной активности пациентов	70
3.2. Эмоциональный статус больных с хронической ишемией головного мозга до лечения.....	72
3.3. Когнитивные нарушения больных с ХИМ.....	77
3.4. Количественное содержание нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ХИМ до лечения.....	83
3.5. Исследование вегетативной нервной системы.....	87
3.6 Показатели холтеровского мониторирования ЭКГ и АД у пациентов с ХИМ до лечения.....	90
3.7 Показатели дуплексного сканирования БЦА у пациентов с ХИМ до лечения.....	100
3.8 Корреляционные связи нейротрофических факторов и нейропсихологических шкал с исследованными показателями.....	116
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (BDNF, CNTF) У БОЛЬНЫХ В ПРОЦЕССЕ БАЛЬНЕОГРЯЗЕЛЕНИЯ.....	123
4.1. Сравнительный анализ неврологического статуса у пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии.....	124
4.2 Динамика эмоционального статуса больных ХИМ после СКЛ.....	128
4.3 Динамика когнитивного статуса пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии.....	131
4.4. Сравнительный анализ уровня нейротрофических факторов (BDNF, CNTF) у пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии.....	135
4.5 Динамика показателей ВНС пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии.....	138
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ.....	139

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	142
ВЫВОДЫ.....	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	153
Список литературы.....	154

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BDNF – мозговой нейротрофический фактор

CES-D – шкала депрессии центра эпидемиологических исследований

CNTF – цилиарный нейротрофический фактор

FAB – Frontal assessment battery (Батарейка лобной дисфункции)

GDNF – глиальный нейротрофический фактор

MMSE – Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки

NGF – фактор роста нервов

NIH – NINDS - National Institutes of Health- National Institute of Neurological - Disorders and Stroke (Шкала инсульта национального института здоровья) NT-3 – нейротрофин 3

PI – пульсовой индекс

RI – индекс резистентности

TAMAX – time Average Maximal velocity (усредненная по времени максимальная скорость)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время, каолиновое время

БА – болезнь Альцгеймера

ВИК – вегетативный индекс Кердо

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

ИБ – индекс времени гипертензии

ИМТ – индекс массы тела

ИП – индекс площади гипертензии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КИМ – комплекс интима-медиа
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛТ – личностная тревожность
МКБ10 – международная классификация болезней 10-го
МВ – минеральные воды
НТФ – нейротрофические факторы
ОСА – общая сонная артерия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПА – позвоночная артерия
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПСС – периферическое сосудистое сопротивление
ПТИ – протромбиновый индекс
РТ – реактивная/ситуативная тревожность
РФ – ревматоидный фактор
САД – систолическое артериальное давление
СВ – сероводородные ванны
СКЛ – санаторно-курортное лечение
СРБ – с-реактивный белок
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
УЗДС БЦА – ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ХИМ – хроническая ишемия мозга
ХНБ – хлоридно-натриевые бромные
ХНМВ – хлоридно-натриевые минеральные ванны
ХНМК – хроническое нарушение мозгового кровообращения ;
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЯВ – ярёмная вена

Статистические критерии:

p M-W – критерий Mann-Whitney

p Wilc – критерий Wilcoxon

Me – медиана

p – достоверность различий

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения являются ключевым проявлением хронической недостаточности мозгового кровообращения, при прогрессировании до стадии деменции выступают основным дезадаптирующим и /или инвалидизирующим фактором, тяжелым бременем, как в личном, так и в социальном плане [28,62,71,164]. Ранняя диагностика и эффективное лечение сосудистых когнитивных нарушений приобретают все большее значение, поскольку своевременная коррекция факторов сосудистого риска, проведение адекватных лечебных мероприятий способно привести к существенному снижению частоты церебральных осложнений в виде инсульта и деменции [33,102,167].

В настоящее время в иностранной и отечественной литературе появляется все более данных о вкладе нейротрофических факторов (НТФ) в физиологию и патологию нервной системы. Большинство процессов функционирования нейронов, синапто- и нейрогенеза находятся под их контролем и влиянием [29, 18]. Современные представления позволяют рассматривать этиологию возникновения вторичных дегенеративных и ишемических изменений в мозге, в том числе, при хронической ишемии мозга (ХИМ), как нарушение баланса синтеза и функционирования компонентов систем перечисленных химических регуляторов [33].

Лечение ХИМ должно включать меры по улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций, уменьшению аффективных расстройств и предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга [85].

Достаточно перспективным в этом аспекте является использование преформированных физических и природных факторов, обладающих способностью влиять непосредственно на общие интегративно-регуляторные системы организма и на патологический субстрат [42, 90]

Исследования нейротрофических факторов при воздействии бальнеогрязетерапии в отечественной и зарубежной литературе нами не найдено, что послужило выбором цели и задач данного исследования.

Цель исследования: Изучить клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус и количественное содержание нейротрофических факторов BDNF, CNTF в сыворотке крови у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями до и после различных видов бальнеогрязетерапии в условиях курорта «Ключи».

Задачи исследования:

1. Изучить степень когнитивных, эмоциональных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга, проходящих санаторно-курортное лечение в зависимости от пола, возраста, факторов сосудистого риска.
2. Определить количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в зависимости от факторов сосудистого риска до и после курса санаторно-курортного лечения.
3. Провести корреляционный анализ влияния факторов сосудистого риска и степени когнитивных нарушений у пациентов с хроническим течением цереброваскулярного заболевания на уровень изучаемых нейротрофических факторов.
4. Исследовать показатели когнитивного, эмоционального статусов и количественное содержание нейротрофических факторов после стандартного курса санаторно-курортного лечения с применением сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в комбинации с грязелечением, а также у пациентов с хронической ишемией мозга, находящихся на курорте без лечения для оценки влияния общеклиматических факторов.
5. Оценить эффективность и провести сравнительный анализ влияния бальнеогрязелечения курорта «Ключи» на когнитивные функции и уровень

нейротрофинов периферической крови пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые получены данные о содержании нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями сосудистого генеза до и после курса санаторно-курортного лечения. В частности, показано, что уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) существенно ниже у мужчин с когнитивными нарушениями при хронической ишемии мозга, а также в группе пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) без признаков артериальной гипертензии. Обнаружена положительная корреляционная связь BDNF с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП), что свидетельствует об антиатеросклеротическом направлении действия BDNF. В то же время наличие цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови имеет отрицательный вектор у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Впервые выявлено, что уровень CNTF у данной категории пациентов значимо возрастает с возрастом, у пациентов с ожирением, положительно коррелирует с систолическим и диастолическим ночным индексом гипертензии, дневным и суточным пульсовым артериальным давлением, с процентом стеноза ВСА.

Впервые показано на примере когорты пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами, что после санаторно-курортного лечения природными факторами курорта «Ключи» у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в сочетании с пелоидотерапией, произошло статистически значимое повышение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в сыворотке крови, ассоциируемое с уменьшением всех субъективных жалоб, улучшением когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA и снижением уровня ситуативной тревожности. Впервые продемонстрировано, что 14-дневный курс санаторно-курортного лечения с применением хлоридно-натриевых бромных ванн и

пелоидотерапией достоверно снижает уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в периферической крови.

Практическая значимость работы. Обоснована необходимость проведения тестирования когнитивных функций с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинических, биохимических анализов крови, исследования липидного спектра, ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий и суточного мониторинга артериального давления пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, прибывающих на санаторно-курортные виды лечения с целью выявления сосудистых заболеваний головного мозга и профилактики сосудистой деменции.

Показано, что определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов. Получен патент на изобретение №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.

Обоснована целесообразность включения в лечение и реабилитацию пациентов с когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры.

Методика реабилитации пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями легкой и умеренной степени при хронической ишемии мозга с использованием курсов санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн либо естественных сероводородных ванн в сочетании с аппликациями

иловой сульфидной грязи, массажем спины и воротниковой зоны и лечебной физкультуры применяется в работе ЗАО «Курорт «Ключи», в практической работе курорта «Усть-Качка».

Метод оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений с помощью нейропсихологических тестов и количественного уровня нейротрофических факторов при хронической ишемии мозга внедрен в практическую деятельность ГБУЗ ПК «МСЧ №11».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах неврологии имени В.П. Первушина и факультетской терапии с курсом физиотерапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский медицинский университет», а также в лекционном курсе и практических занятиях с курсантами факультета усовершенствования врачей кафедры неврологии с курсом нейрореабилитологии ФДПО Пермского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование выполнено на основании комплексного подхода с использованием методов: клинического, инструментального, аналитического, статистического.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты с факторами сосудистого риска (артериальная гипертензия, атеросклероз), обследованные до санаторно-курортного лечения, имеют эмоциональные и когнитивные нарушения (регуляторные и нейродинамические) различной степени выраженности, характерные для сосудистого поражения головного мозга. При сочетании факторов риска артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий когнитивный дефицит и уровень депрессии возрастает.

2. Количественное содержание мозгового нейротрофического фактора (BDNF) достоверно снижается у мужчин и у пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий и положительно коррелирует с липопротеидами высокой плотности. Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови напротив повышается у пациентов старше 70 лет и при ожирении, ассоциируется с продолжительностью заболевания, возрастом, ночным индексом гипертензии, пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии.

3. Проведение стандартного 14 – дневного курса санаторно – курортного лечения в группах пациентов принимавших бальнеогрязетерапию как с использованием сероводородных, так и хлоридно – натриевых бромных ванн приводит к уменьшению субъективных жалоб, уровня ситуативной тревожности, улучшению когнитивных функций и повышению уровня BDNF в периферической крови. Уровень цилиарного нейротрофического фактора статистически снизился у больных, принимавших хлоридно – натриевые бромные ванны. У пациентов, которые не принимали лечение курортными факторами, изменение параметров эмоционального когнитивного статусов и уровня нейротрофических факторов не выявлено.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения диссертационной работы: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, ведение первичной документации, анализ клинических и лабораторных данных, статистическая обработка полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикации. Представлены новые подходы к реабилитации и санаторно-курортному лечению пациентов с когнитивными нарушениями при цереброваскулярных заболеваниях.

Лабораторные исследования осуществлялись методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» врачом, д.м.н. Сосниным Дмитрием Юрьевичем, а также на базе лаборатории курорта «Ключи» врачом Талейко Натальей Дмитриевной, которым мы приносим искреннюю благодарность.

Степень достоверности. О достоверности результатов исследования свидетельствуют достаточный объем выборки (73 пациента), адекватные методы статистической обработки результатов исследования, использование пакета интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc, USA).

Апробация работы. Основные положения работы представлены на межрегиональных научно-практических конференциях «Неврологические чтения в Перми», посвященной 95-летию кафедры неврологии ПГМУ (Пермь 2017), «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященная 100-летию медицинского образования на Урале (Пермь 2016), научных сессиях Пермского государственного медицинского университета (Пермь 2016, 2017, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получен патент на изобретение №2665388 «Способ оценки эффективности реабилитации когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга» от 29.08.2018 года.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11 Нервные болезни, в области исследований п. 3 «Сосудистые заболевания нервной системы», п. 20 «Лечение неврологических больных и нейрореабилитация».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и

практических рекомендаций. Список литературы включает 104 отечественных и 81 зарубежный источник. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 82 рисунками.

Связь исследования с планом НИР. Исследование выполнялось в рамках комплексной темы «Изучение патогенетически обоснованных механизмов инновационных подходов к лечению и реабилитации в неврологии» (№ госрегистрации - 0120.0800816). Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Протокол диссертационного исследования был одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол №8 от 2018г.).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПАТОГЕНЕЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ И ВОЗМОЖНОСТИ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ В КАЧЕСТВЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

1.1. Патогенез когнитивных нарушений при хронической цереброваскулярной патологии

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) занимают одно из ведущих мест в показателях заболеваемости и смертности населения мира. Летальность от ЦВЗ в экономически развитых странах уступает лишь смертности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и составляет 11-12% [102, 116]. Выделяют острые и хронические типы недостаточности мозгового кровообращения [44]. Инвалидизация у лиц с остаточными явлениями инсультов и хронической ишемией мозга (ХИМ) III ст. составляет 3,2 на 10 000 человек населения и занимает первое место среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. Несмотря на определенное совершенствование методов терапии и реабилитации ЦВЗ, последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и выраженных форм ХИМ в сочетании с сосудистой деменцией значительно снижают качество жизни больного и окружающих и остаются тяжелым бременем, как для человека и его семьи, так и для общества в целом [28].

Стоит внести определённую ясность в использование терминологии: в отечественной неврологической практике для обозначения клинического синдрома, развивающегося при хроническом прогрессирующем неинсультном сосудистом поражении головного мозга, используются несколько синонимов в смысле формулировок диагноза: хроническая цереброваскулярная недостаточность; хроническая сосудистая мозговая недостаточность; хроническая цереброваскулярная болезнь; хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК); дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП); хроническая ишемия головного мозга (ХИМ); ишемическая болезнь мозга; гипертоническая энцефалопатия [44]. ХИМ и

ДЭП являются наиболее часто используемыми терминами для обозначения данной патологии. До сих пор ведутся научные споры о том, какой из этих терминов целесообразно применять. Термин «Дисциркуляторная энцефалопатия» был предложен профессорами Г.А. Маскудовым и В.М. Коганом в 1958 году [49]. В 1985 году термин был включён в отечественную классификацию сосудистых заболеваний головного мозга. В связи с изменениями представлений о механизмах формирования ДЭП Н.Н. Яхно в 2001 году предложил новую редакцию дефиниции ДЭП «дисциркуляторная энцефалопатия – это синдром различной этиологии, проявляющийся прогрессирующими неврологическими, нейропсихологическими и психическими расстройствами, которые развиваются в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности мозгового кровообращения» [37]. Таким образом, диагноз ДЭП связан с различными патогенетическими вариантами сосудистого поражения головного мозга в отличие от ХИМ, когда подразумевается лишь один хронический механизм поражения сосудов головного мозга [44]. По мнению проф. О.С.Левина, анахронизмом является не концепция, а некоторые представления о ДЭП, нуждающиеся в связи с накоплением знаний о цереброваскулярной патологии в модернизации [63]. Однако многие специалисты нашей страны и стран СНГ предлагают отказаться от термина «ДЭП», аргументируя это отсутствием его в Международной Классификации болезней 10-го пересмотра в частности и в международной клинической практике в целом [35, 98]. В МКБ-10 и международной литературе ранжирован ряд отличных по этиологии нозологических единиц хронической недостаточности мозгового кровообращения. В частности, выделяют церебральный атеросклероз (I 67.2), прогрессирующую сосудистую лейкоэнцефалопатию (болезнь Бинсвангера, I 67.3), гипертензивную энцефалопатию (I 67.4), хроническую ишемию мозга (I 67.8), цереброваскулярную болезнь неуточнённую (I 67.9) [35, 98].

Клинические особенности ХИМ можно объяснить тем, что развитие их связано не с патологией крупных экстракраниальных сосудов, а с поражением мелких мозговых артерий (церебральная микроангиопатия) [38, 172]. Ведущим этиологическим фактором церебральной микроангиопатии является артериальная гипертензия, вызывающая артериолосклероз (липогиалиноз) пенетрирующих артерий малого и среднего калибра (гипертоническая артериопатия). При отсутствии артериальной гипертензии, поражение мелких артерий может быть связано с сенильным артериолосклерозом, амилоидной ангиопатией, намного реже - с ангиопатиями наследственного или воспалительного типа (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) [169]. Немаловажную роль в развитии и прогрессировании ХИМ имеют ишемическая болезнь сердца, сопровождающаяся хронической сердечной недостаточностью, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, гемостатические нарушения, венозная дисциркуляция, артериальная гипотония, апноэ во сне, курение, злоупотребление алкоголем [62, 96]. Таким образом, ХИМ также как и инсульт, представляет собой гетерогенный клинический синдром, который может иметь различную этиологию [63].

Можно выделить бинсвангеровский (лейкоэнцефалопатический) подтип ХИМ, при котором выявляется диффузное поражение белого вещества и лакунарный подтип, характеризующийся наличием множественных лакун. Если диффузное поражение белого вещества чаще обусловлено повторяющимися эпизодами гипоперфузии, которые возникают в силу взаимодействия комплекса причин, то в генезе лакунарных очагов ведущая роль принадлежит локальной окклюзии мелких артерий. Гемодинамически значимые эпизоды гипоперфузии могут быть связаны с распространенной патологией сосудов малого диаметра и системной артериальной гипотензией, которая может провоцироваться при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма снижением сердечного выброса, неадекватной гипотензивной терапией, ортостатической гипотензией вследствие вегетативной недостаточности

[64]. Поражение пенетрирующих мелких артерий характеризуется нарушением механизмов ауторегуляции, развитием ареактивности и дисфункции эндотелия и их стенозирования. Это приводит к сужению границ допустимых изменений перфузии и обеднению резерва гемодинамики. Поскольку пенетрирующие артерии являются сосудами терминального типа, не имеющими коллатералей, при церебральной гипоперфузии преимущественно страдает белое вещество в перивентрикулярном и глубинных отделах головного мозга [61].

В результате повторных преходящих эпизодов гипоперфузии и/или хронической гипоперфузии в подкорковом веществе полушарий развиваются неполные инфаркты, характеризующиеся демиелинизацией и глиозом, в связи с гибелью олигодендроцитов, утратой аксонов. При патоморфологическом исследовании в зонах диффузного поражения белого вещества обнаруживают множество мелких кист и инфарктов, ангиоэктазии, валлеровскую дегенерацию и периваскулярный отек [21, 65]. В развитии этих изменений кроме гипоперфузии и ишемии могут играть роль повторные эпизоды гипертензивных церебральных кризов, сопровождающиеся вазогенным отеком мозга, транссудацией плазменных белков, что ведет к периваскулярному энцефалолизису. В тяжелых случаях при гибели структурных элементов белого вещества и недостаточном замещении образовавшихся дефектов астроцитами формируется спонгиозная энцефалопатия [21].

При множественном атеросклеротическом поражении крупных артерий также может возникать ишемическое медленно развивающееся поражение в зонах смежного кровообращения, находящихся на границе крупных сосудистых бассейнов. Морфологические исследования выявляют различные варианты селективной гибели нейронов без формирования очагов некроза (неполные инфаркты, микроинфаркты, ламинарный корковый некроз и другие) [61]. В патогенезе поражения мозга при патологии крупных сосудов большое значение может иметь микроэмболизация [66]. Формирование многочисленных лакунарных

инфарктов в глубинных отделах мозга при атеросклерозе может быть связано с обтурацией атеросклеротической бляшкой просвета крупных сосудов в месте отхождения от него пенетрирующих ветвей или микроатероматозом зоны отхождения пенетрирующих артерий [61, 66].

Особенности клинических проявлений ХИМ определяются преимущественным мультифокальным поражением глубинных перивентрикулярных отделов мозга, приводящим к корково-подкорковому разобщению. Таким образом, при ХИМ в большей степени страдает функция лобных долей и их связей с подкорковыми и стволовыми структурами. Это определяет лидирующую роль когнитивных нарушений фронтального типа и сложных расстройств двигательного праксиса в клинической картине больных [61].

Для диагностики синдрома ХИМ необходимы обязательное наличие базисного сосудистого заболевания, когнитивных нарушений и другой характерной неврологической микросимптоматики, причинно-следственная связь между поражением головного мозга и сосудистым заболеванием [44]. Наиболее существенным доказательством сосудистой природы поражения подкорковых церебральных структур являются характерные когнитивные нарушения. В частности, на начальных стадиях заболевания нарушения памяти представлены в небольшой степени или отсутствуют, а на первый план выходят расстройства управляющих функций лобной доли в виде нарушения планирования, когнитивной инертности, недостаточности контроля и снижения активности психических процессов [44, 73, 101, 103].

Непростой клинической задачей является отличить первично-дегенеративное и сосудистое когнитивное расстройство. В основе дифференциального диагноза лежит анализ развития нейропсихологических особенностей. При сосудистых расстройствах преобладают нарушения лобных управляющих функций, в то время как при нейродегенеративном процессе – нарушения памяти. В неврологическом статусе при первичных дегенеративных когнитивных расстройствах очаговая

неврологическая симптоматика отсутствует вплоть до стадии тяжелой деменции, при хроническом цереброваскулярном расстройстве выявляются псевдобульбарный, амиостатический синдромы, нарушения равновесия и ходьбы [36, 44]. Нейровизуализация является надежной верификацией сосудистой природы когнитивных нарушений [104, 44].

У части больных ХИМ когнитивное снижение сопряжено с развитием смешанной деменции [85].

Научной основой современной стратегии профилактики и лечения ССЗ является концепция факторов риска. К ведущим управляемым факторам сосудистого риска относятся артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, избыточный вес, низкая физическая активность. Разработанная концепция определила принципы восстановительного лечения ССЗ, базирующиеся на рациональном использовании различных способов многофакторной профилактики и лечения для предупреждения прогрессирования заболевания [9, 54]. Особого внимания заслуживают ранние стадии ХИМ, так как именно в этом периоде возможно добиться наибольшего эффекта при проведении лечебно-профилактических мероприятий в отношении прогрессирования заболевания, развития осложнений, сохранения здоровья и хорошего качества жизни пациентов [57]. В связи с тем, что реабилитация ранних стадий ХИМ имеет большую социальную и медицинскую значимость, это стало основной задачей нашего исследования.

В этом аспекте особую актуальность приобретает использование преформированных физических и природных факторов, обладающих способностью влиять на общие интегративно-регуляторные системы организма и непосредственно на патологический субстрат пораженного органа, что обуславливает их высокий реабилитационный потенциал [91].

1.2 Влияние нейротрофических факторов на цереброваскулярные заболевания

Современные представления позволяют рассматривать причину развития ишемических и вторичных дегенеративных изменений в мозге, в том числе при ХИМ, как нарушение соразмерности синтеза и функционирования компонентов химических регуляторов [29, 33].

В настоящее время в иностранной и отечественной литературе появляется всё больше данных о вкладе нейротрофических факторов (НТФ) в физиологию и патологию нервной системы. Большинство процессов функционирования нейронов, синапто- и нейрогенеза находятся под их контролем и влиянием [18]

Известно не менее восьми семейств нейротрофических факторов (Табл.1.1).

Таблица 1.1 Классификация нейротрофинов[157, 47]

Семейство	Фактор
Нейротрофины	Фактор роста нервов (NGF)
	Нейротрофический фактор мозга (BDNF)
	Нейротрофин-3 (NT-3)
	Нейротрофин-4/5 (NT-4/5)
Нейрокины (нейропоэтические цитокины или CNTF семейство)	Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)
	Ингибирующий фактор лейкемии (LIF или CDF/LIF)
	Кардиотрофин-1 (CD-1)
	Кардиотрофин-подобный цитокин (CLC)
	Нейропоэтин (NPN)
	Онкостатин М (OSM)
	Интерлейкины (IL-6, IL-11, IL-27)
	Фактор стволовых клеток (KL или SCF)
Инсулин-подобные ростовые факторы	Инсулиноподобный ростовой фактор-I (IGF-I)
	Инсулиноподобный ростовой фактор-II (IGF-II)
Эпидермальные	Трансформирующий ростовой фактор α (TGF- α)

факторы роста	
Трансформирующие ростовые факторы β (TGF β)	Трансформирующий ростовой фактор β (TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3)
	Глиальный нейротрофический фактор (GDNF)
	Нейртурин (NRTN)
	Артемин (ARTN)
	Персефин (PSPN)
Факторы роста фибробластов	Кислый фактор роста фибробластов (α FGF или FGF-1)
	Основной фактор роста фибробластов bFGF или FGF-2)
	Фактор роста фибробластов-5
Семейство тромбоцитарного ростового фактора	Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF-A, -B, -C и -D)
	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)
Семейство MANF/CDNF	Мезенцефалический астроцитарный нейротрофический фактор (MANF)
	Дофаминовый нейротрофический фактор мозга (DNF)

НТФ играют существенную роль на всех этапах пренатального и постнатального нейрогенеза [30]. Во время эмбрионального периода нейротрофины оказывают влияние на цитоархитектонику коры, участвуют в формировании фенотипа клеток, контролируют дифференцировку и рост нейронов в процессе онтогенеза, а в постнатальном периоде способствуют формированию новых нейрональных синаптических связей [43, 110]. Известно, что трофические факторы выделяются и синтезируются соответственно с функциональной потребностью и в определенных количествах [30]. НТФ стимулируют выживание, миграцию, пролиферацию, регенерацию нейронов, воздействуют на механизмы нейропластичности, регулируя формирование и пластичность новых синапсов, спрутинг (рост аксонов) и арборизацию (ветвление дендритов) в направлении клеток

мишеней, активность ионных каналов и рецепторов нейромедиаторов [134]. Кроме того, НТФ служат важными регуляторами процессов нейрогенеза, т.е. стимулируют образование новых клеток из прогениторных стволовых нейрональных предшественников [30, 32]. Свойства нейротрофинов связаны со способностями предотвращать образование свободных радикалов, препятствовать окислительному стрессу и оказывать влияние на процессы апоптоза, а также принимать участие в контроле сохранения структурной и функциональной целостности нейронов и процессов их физиологического развития [150]. Известно, что НТФ также оказывают влияние на процессы миелинизации и ремиелинизации [17].

Одним из наиболее изученных нейротрофинов является BDNF. Этот цитокин представляющий собой гомодимер с молекулярной массой 27кДа. Каждый мономер состоит из 119 аминокислот. Как и все нейротрофины, BDNF проявляет биологическую активность только в состоянии димеризации[133]. BDNF образуется в ядрах нейронов, а затем транспортируется и упаковывается в эндоплазматическом ретикулуме, откуда он переходит в цитоплазму или транспортируется в более отдалённые участки[117]. Из мест синтеза BDNF ретроградно транспортируется практически по всей ЦНС, в т.ч. по внутрикортикальным, внутригиппокампальным, кортикоталамическим и кортикостриальным связям[171].

Регуляция экспрессии BDNF сложна и, по всей видимости, зависит от сопутствующей нейрональной активности на всех уровнях – от эпигенетической регуляции транскрипции до процессинга зрелой молекулы[19].

Несмотря на то, что BDNF, главным образом, присутствует в нервной системе, он был также обнаружен в эндотелиальных клетках, мышцах, печени, жировой ткани, и активированных иммунных клетках [158]. Кроме того, BDNF присутствует как в сыворотке крови, так и в плазме. Большое количество мозгового нейротрофина содержится в тромбоцитах, которые имеют важное значение для хранения BDNF[136]. Однако регуляция BDNF в периферической крови остается плохо понятой[127].

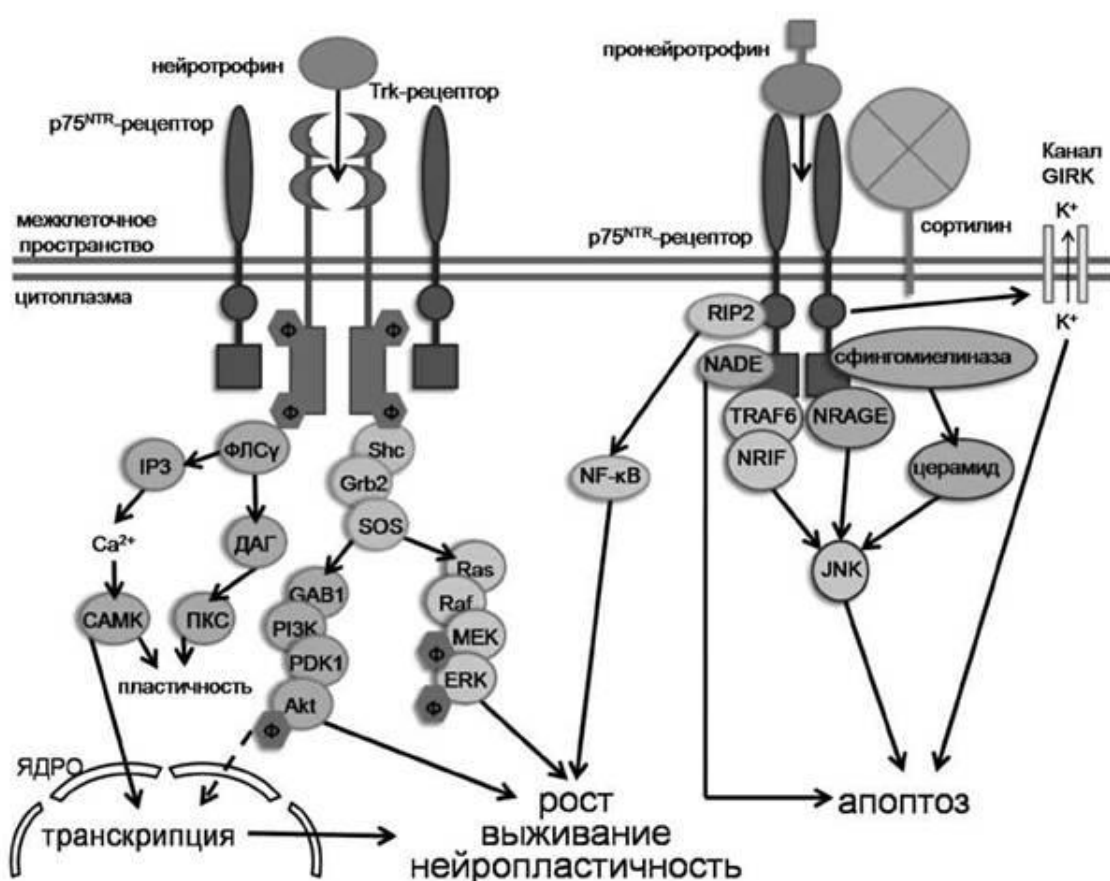


Рис 1.1. Сигнальные каскады запускаемые взаимодействием нейротрофинов и их рецепторов. (Обозначения: Akt - протеинкиназа B; CAMK - Ca²⁺/кальмодулин-зависимая протеинкиназа; ERK - внеклеточная сигнал-регулируемая киназа; GAB1 - ассоциированный Grb2 белок-1; GIRK - связанный с G-белком внутренне ректифицирующий калиевый канал; Grb2 - белок, связанный с рецептором ростовых факторов 2; IP3 - инозитол-1,4,5-трифосфат; JNK - с-Jun-N-концевая киназа; MEK - киназа митоген-активируемой протеинкиназы; NADE - ассоциированный с p75^{NTR} белок, запускающий клеточную гибель; NF-κB - ядерный фактор κB; NRAGE - гомолог ассоциированного с меланомой антигена; NRIF - фактор, взаимодействующий с рецептором нейротрофинов; PDK1 - 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1; PI3K - фосфатидинозитол-3-киназа; Raf - киназа MEK; Ras - малая ГТФаза; RIP2 - взаимодействующая с рецептором серинтреонинкиназа 2; Shc - адапторный белок, содержащий домен Src гомологии; SOS - фактор обмена гуаниннуклеотида для Ras-белка; TRAF6 - фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей; DAG - диацилглицерин; PKC - протеинкиназа C; Φ - фосфат; ФЛСγ - фосфолипаза Cγ) [77]

Интересным является исследование Krabbe K.S. et al., в котором обследовали и в течение 10 лет наблюдали 188 датчан в возрасте 85 лет. Результаты исследования показали, что женщины с низким содержанием BDNF в плазме имели более

высокий риск смертности от любых причин независимо от повседневной активности жизни, цереброваскулярных катастроф, сердечно – сосудистых заболеваний, онкологии, респираторных заболеваний и неспецифического воспаления. Связь между плазменным BDNF и смертностью у мужчин не выявлена. BDNF в сыворотке не влиял на смертность в обоих полах[141].

Множество исследований выявило влияние BDNF на массу тела, так ещё в 1992 году Лапчак и Хефти впервые показали, что интрацеребровентрикулярная инфузия BDNF останавливает увеличение веса у крыс[144]. Другое исследование подтвердило снижение потребления пищи крысами при лечении инфузиями BDNF[163].

Passaro A. et al. Провели изучение 164 пожилых пациента, из них 50 человек имели сосудистую деменцию, 44 - позднюю форму болезни Альцгеймера 23 - ЦВБ без деменции и 47 человек представляли группу контроля. 37 участников имели диабет 2 типа. Авторы обнаружили, что среди пожилых людей, деменция и сахарный диабет были связаны с более низкими уровнями BDNF в плазме крови и коррелировали независимо с уровнями BDNF в плазме. У пациентов, имевших сочетание сахарного диабета и деменции, были самые низкие уровни BDNF в выборке, что свидетельствует о наличии «синергетического» эффекта деменции и диабета на уровень BDNF[162].

В ряде исследований изучение аутопсийного материала мозга пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями выявлено снижение BDNF, pro-BDNF и BDNF мРНК[132]

При этом нет единого мнения по поводу содержания BDNF в сыворотке крови у пациентов с БА, так как имеются работы, в которых выявлено повышение[148], снижение[145], и отсутствие различий по сравнению с группой контроля[160].

Laske C., et al. обследовали 30 пациентов с болезнью Альцгеймера, из них 15 пациентов с начальными проявлениями $MMSE \geq 21$ и 15 пациентов в более выраженной стадии $MMSE < 21$. Авторы обнаружили, что у пациентов в ранней

стадии БА значительно увеличилась концентрация BDNF в сыворотке по сравнению с пациентами, имеющими стадию умеренной или тяжелой деменции БА ($p < 0,0001$), и сопоставимыми по возрасту здоровым контролем ($p = 0,028$). Значения сывороточного BDNF у всех пациентов с БА достоверно коррелировали с оценками MMSE ($r = 0,486$, $p < 0,0001$) [145]. Благодаря этим данным была создана гипотеза: сывороточный BDNF увеличивается на ранних стадиях БА, что может отражать компенсационный механизм восстановления ранней нейродегенерации и также может способствовать усилению деградации бета-амилоида (A β). Во время болезни BDNF уменьшается, что коррелирует с тяжестью деменции. Уменьшение BDNF может составлять отсутствие трофической поддержки с увеличением накопления бета-амилоида и, таким образом, способствовать прогрессированию дегенерации конкретных областей в головном мозге, пораженном БА.

Эта гипотеза согласуется с исследованиями *in vitro*, в которых BDNF защищает культуры нейронов от цитотоксических эффектов бета-амилоида [108], тогда как сублетальные дозы бета-амилоида снижают экспрессию BDNF в кортикальных нейронах [165], но усиливают продукцию BDNF в астроцитах [138].

O'Bryant SE., et al., изучив нейропсихологические функции и уровень BDNF в плазме у 198 больных БА и 201 здорового человека, получили результаты, при которых повышенные уровни BDNF в сыворотке были связаны с более низкой зрительной и вербальной памятью, но только среди случаев БА. Были проведены дополнительные анализы по выявлению APOE4. При этом более высокие уровни BDNF связаны с более плохими оценками памяти только среди APOE4-негативных случаев (между BDNF и результатами когнитивных тестов не было никакой связи независимо от статуса APOE4). Эти данные указывают на возможность нейротрофического эндотипа БА специфичного для APOE4-негативных случаев [159].

Белоусова Н.П. и соавт. провели тестирование когнитивных функций и определение содержания BDNF в сыворотке крови у 50 относительно здоровых

студентов в возрасте от 19 до 27 лет, и 67 пациентов неврологического отделения в возрасте от 41 до 60 лет. Выявили у 28% студентов и 43% представителей старшего возраста снижение когнитивных функций. В результате исследования уровня BDNF выявлено, что средний уровень содержания BDNF в сыворотке крови у пациентов молодого возраста более чем на 20% превышает этот показатель у лиц старшего возраста. У молодых когнитивный дефицит коррелировал с повышением уровня BDNF, тогда как у пациентов старшего возраста – с понижением уровня BDNF[16].

Каракуловой Ю.В. и соавт. провели изучение неврологического, когнитивного статуса и BDNF сыворотки крови у 80 пациентов в процессе нейропротективной терапии при остром и отдалённом периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести. Выявлено, что в остром и отдалённом периоде ЧМТ лёгкой и средней степени тяжести когнитивные нарушения дизрегуляторного типа сопряжены с низким количественным содержанием BDNF и клинически более выражены при локализации очагов поражения в височной и лобной долях. При этом после лечения церебролизинном у больных отмечается положительная динамика по шкале лобной дисфункции и повышение уровня BDNF сыворотке крови[52].

В настоящее время накапливается всё больше информации о воздействии BDNF на сердечно – сосудистую систему. Выявлено, что BDNF участвует в развитии и выживании артериальной барорецепторной системы [114], а при введении в ростролатеральный мозг вызывает скачок кровяного давления[182]. Кроме того, эмбриональный дефицит BDNF серьезно ухудшает развитие внутримышечных сосудов и может привести к гипоконтрактильности сердца[123].

Golden E. et al., измеряя уровень BDNF в плазме и изучив состояние сердечно – сосудистого здоровья у 496 пациентов среднего возраста и пожилых людей (средний возраст ~ 70 лет), определили, что плазменный BDNF связан с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, независимо от возраста. У женщин BDNF положительно коррелировал с ИМТ, жировой массой,

диастолическим артериальным давлением, общим холестерином и ЛПНП и обратно коррелировал с фолатом. У мужчин BDNF положительно коррелировал с диастолическим артериальным давлением, триглицеридами, свободным трийодтиронином (FT3), биодоступным тестостероном и обратно коррелировал с половым гормоном, связывающим глобулин, и адипонектин [130].

Примечательно, что низкий уровень BDNF в сыворотке связан с сопротивлением сосудов предплечья [109].

Lee I. T. с соавторами измеряли пульсовое артериальное давление (ПАД) и уровень сывороточного BDNF после ночного дежурства у медицинских сестёр, а так же после 1 часа отдыха. Выявили, что после отдыха снижается ПАД и повышается уровень сывороточного BDNF. ПАД и уровень BDNF имели обратную корреляцию, так же изначально более высокий уровень BDNF является независимым фактором для нормализации ПАД у женщин после работы в ночную смену [146]. В другом исследовании эта группа авторов выявила, что более низкие циркулирующие концентрации BDNF связаны с заболеванием коронарных артерий [147].

Ejiri J. et al. изучили уровни BDNF и NT-3 плазмы в аорте, коронарном синусе и периферических венах пациентов с нестабильной стенокардией (n=38), стабильной стенокардией напряжения (n=45), и пациентов, не имеющих патологии коронарных артерий (n=24). Кроме того определили содержание BDNF в коронарных артериях по данным аутопсии у пациентов со стенокардией после коронарной атерэктомии. Различия в уровнях NT-3 выявлено не было. Концентрация BDNF в коронарном синусе и аорте была статистически выше в группе пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с группами пациентов со стабильной стенокардией и пациентами, не имеющими патологии коронарных артерий. Иммуногистохимические исследования продемонстрировали экспрессию BDNF в атероматозной интиме и адвентиции в коронарных артериях, пораженных атеросклерозом. Экспрессия BDNF усиливалась в макрофагах и гладкомышечных клетках в коронарных артериях, пораженных атеросклерозом. Стимуляция

рекомбинантным BDNF значительно усиливала активность оксидазы NAD (P) H и образование реакционно-способных видов кислорода в гладкомышечных клетках коронарной артерии. Исследователи пришли к выводу, что BDNF играет важную роль в атерогенезе и нестабильности бляшек посредством активации NAD (P) H-оксидазы [125].

Manni L. et al. обнаружили снижение уровней NGF и BDNF у пациентов при остром коронарном синдроме [151].

Prigent-Tessier A. с соавторами проанализировали уровни BDNF в сердце и аорте гипертензивных и нормотензивных крыс, у гипертензивных мышей было обнаружено снижение местной экспрессии BDNF, введение экзогенной BDNF индуцированной дилатации аорты, подтверждая роль BDNF в регуляции функции эндотелия. Кроме того физическая подготовка приводила к регуляции эндотелиального BDNF [166].

Kaess B. M. с соавторами проспективно исследовали связь циркулирующих уровней BDNF с сердечно – сосудистыми событиями и смертность среди 3687 человек (средний возраст 65 лет среди них 2068 женщин и 1619 мужчин). Исследование длилось в течение 8,9 года. Выявили, что более высокий уровень BDNF в сыворотке крови связан с уменьшением риска сердечно – сосудистых заболеваний и смертности от других факторов [135].

Schäbitz W. с соавторами на моделях фототромботической ишемии у мышей показали, что BDNF индуцирует антиапоптотические механизмы после инсульта, уменьшает размер инфаркта и вторичную гибель нервных клеток. При внутрижелудочковом введении BDNF, наряду с уменьшением зоны поражения мозга, вызывал уменьшение в этой зоне числа апоптотирующих клеток [170].

Дмитриева В.Г. и соавт., при изучении влияния ишемии на экспрессию генов нейротрофинов (BDNF, NGF, NT-3) и их рецепторов (TrkB, TrkA, TrkC, p75) в структурах мозга вне очага повреждения через 3, 24 и 72 ч. после односторонней необратимой окклюзии средней мозговой артерии у крыс, обнаружили, что ишемия

воздействует на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов во всех структурах мозга вне очага повреждения, включая противоположное, или контралатеральное, полушарие. Снижение уровня транскриптов Bdnf, TrkB и повышение Ngf и TrkA в контралатеральной коре в первые сутки ишемии отражает, очевидно, реакцию на стресс. На третьи сутки ишемии транскрипция Nt-3 возросла во всех проанализированных структурах вне очага повреждения. В контралатеральном полушарии относительный уровень мРНК генов TrkA и TrkC был повышен на фоне снижения уровня p75[41].

Эмоциональные расстройства, возникающие при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) вызывают существенную дезадаптацию пациентов наряду с двигательными и речевыми нарушениями. Депрессивные расстройства часто сопутствуют инсульту, достигая, по данным разных авторов, от 11 до 68% [12, 34, 69, 97].

Фактор роста нервов вместе с нейротрофическим фактором головного мозга участвуют в регуляции пластичности холинергических, дофаминергических и серотонинергических нейронов. Снижение уровня нейротрофинов в структурах гиппокампа после инсульта также может служить причиной развития депрессии [80].

Уровни BDNF в плазме снижаются у пациентов с психическими расстройствами, такими как депрессия, и уровень восстанавливается при лечении антидепрессантами [175].

В работе Живолупова С.А. проводилось исследование содержания BDNF в сыворотке крови у пациентов с последствиями черепно-мозговой травмы и соматоформными расстройствами. У всех обследованных больных оказался низкий уровень BDNF в сыворотке крови. Лечение адаптолом привело к уменьшению выраженности вегетативных расстройств и тревоги, при этом увеличивалась интеллектуальная продуктивность и достоверно выросла концентрация BDNF в сыворотке крови у пациентов. Авторы предположили, что снижение экспрессии

BDNF может служить объективным индикатором нейрональной дисфункции, эмоциональных и когнитивных расстройств [43].

На кафедре неврологии им. В.П.Первушина Пермского ГМУ проводятся научно-исследовательские работы по изучению содержания нейротрофических факторов в периферической крови при различных заболеваниях нервной системы. В частности, Амираховой Л.Ш. в соавторстве с Каракуловой Ю.В. показано, что усугубление когнитивного статуса и степени неврологического дефицита у пациентов после ишемического инсульта сопровождается снижением в крови фактора роста нервов (NGF) особенно при наличии сахарного диабета [53]. Селяниной Н.В. и соавт., при исследовании 60 больных в остром периоде ушиба головного мозга средней степени тяжести установлено, что низкое содержание BDNF оказывает влияние на выраженность очаговой неврологической симптоматики, а также на формирование когнитивных нарушений в остром периоде. Содержание BDNF ниже 300 пг/мл служит предиктором развития депрессии в отдалённом периоде. Содержание BDNF выше 600 пг/мл может расцениваться как высокий реабилитационный потенциал в отношении когнитивного функционирования [78].

Трушников Т.Н. и соавт. исследовали 43 пациента с диагнозом «достоверный рассеянный склероз», определили содержание в сыворотке крови BDNF и CNTF, выявили снижение уровня BDNF по сравнению с контрольной группой ($p=0,0001$). При этом, уровень BDNF имел обратную корреляцию с уровнем депрессии ($r=-0,31$, $p=0,04$) и физической астении ($r=-0,32$, $p=0,04$). Концентрация CNTF равнялась 69,9 [31,2-123,3] пг/мл (при отсутствии его у здоровых) и имела прямую корреляцию с результатами оценки когнитивных функций которая проводилась с использованием теста PASAT ($r=0,30$, $p=0,046$). Авторы пришли к выводу, что отличие содержания НТФ в сыворотке крови больных рассеянным склерозом от показателей здоровых людей и корреляция НТФ с некоторыми клиническими характеристиками

заболевания доказывает участие BDNF и CNTF в патогенезе рассеянного склероза [86].

CNTF является членом семейства гематопоэтических цитокинов IL-6 (табл.1.1) - это одноцепочечный полипептид ~22,7кДа, включающий 200 аминокислотных остатков с четырьмя базовыми структурами альфа-спирали, состоящими из двух длинных перекрестных петель и одного короткого цикла [153].

CNTF первоначально был идентифицирован как трофический фактор парасимпатических нейронов восьмидневного куриного эмбриона [106,149]. CNTF так же действует на другие эмбриональные нейроны, включая нейроны гиппокампа, преганглионарные симпатические нейроны, периферические сенсорные нейроны, симпатические нейроны, спинальные и черепные симпатические нейроны [180]. Было показано, что, CNTF так же действует на глию, гепатоциты, скелетные мышцы, эмбриональные стволовые клетки и стромальные клетки костного мозга [174].

Было высказано предположение, что CNTF действует как фактор, вызванный повреждением, и высвобождается из клеток в патологических состояниях [105].

Показано, что генетическая абляция многосубъединичного рецепторного комплекса, состоящего из лиганд-специфической субъединицы и CNTF (CNTFR α) приводит к серьезным дефицитам моторных нейронов и перинатальной смерти, что указывает на их важность в развитии патологии нервной системы [121, 174].

CNTF продемонстрировал мощную нейротрофическую активность *in vitro* и на животных моделях с нейродегенеративными заболеваниями, что даёт возможность провести клинические испытания у пациентов, страдающих болезнью Гентингтона, боковым амиотрофическим склерозом, дегенерацией ганглиозных клеток (при глаукоме, ишемии сетчатки и других повреждениях зрительного нерва). [113, 154, 155, 107, 185]

Yang P. с соавторами в исследовании показали, что CNTF опосредует дофаминергическую иннервацию и D2 рецепторный нейрогенез в переднем мозге у взрослых. Этот механизм и способность фармакологического модулирования

перемещения клеток имеет значение для терапии болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний [184].

Lambert P.D. с соавторами показали, что ежедневные инъекции CNTF_{Ax15} вызывали потерю веса у мышей с ожирением. Потеря веса была связана со снижением потребления пищи, и характеризовалась преимущественно потерей жира в отличие от мышечной массы. Это осуществляется при помощи активации гипоталамического STAT3. При этом, эффект потери веса сохраняется у мышей, которые являются устойчивыми к лептину. Прекращение лечения не приводило к переяданию и немедленному увеличению веса. Таким образом, активация рецепторов CNTF в гипоталамусе случайно имитирует многие из эффектов, вызванных активацией родственных и аналогично локализованных рецепторов лептина [143]. При центральном введении CNTF мышам с метаболическим синдромом выявлен эффект в виде снижения гипергликемии и гиперинсулинемии предполагается, что он может преодолеть сопротивление лептина у тучных лиц с диабетом 2 типа [129]. Важно отметить, что CNTF отличается от лептина тем, что он не играет физиологической роли в контроле веса, так как люди и мыши, не имеющие CNTF, не страдают ожирением [121].

CNTF - это один из маркеров, позволяющих проследить изменения в ЦНС [105]. Молекулы CNTF в нормальных условиях находятся внутри клетки и во внеклеточной среде оказываются при их разрушении, поэтому при деструкции мозговой ткани мы можем видеть повышение нейротрофина в плазме крови. С другой стороны, он проявляет свойства индуктора нейрогенеза и ростового фактора, способствующего дифференцировке нейронов и глии [126, 142, 183].

Стромбовская Н.Н. изучала частоту аллелей полиморфизма генов и генотипов ростовых факторов: BDNF (G>A), CNTF (G>A), VEGF-A (A2578C) у жителей популяции Забайкальского края, не имеющих признаков ЦВЗ и больных ДЭП. Изученный полиморфизм CNTF (G>A) способствует изменению биологических свойств цитокина, отражаясь на его функциях. Исследование этой мутации слабо

освящено в научной литературе, по данным этой работы отмечается значимое увеличение носительства CNTF-аллеля у пациентов с ДЭП, а при усилении тяжести заболевания наблюдается большая сравнительная частота минорного аллеля ($p=0,02$). В носительстве генотипов среди больных ДЭП относительно контроля выявленный CNTF-GA-генотип повышает риск развития заболевания в 2,3 раза, причем преобладают гетерозиготы. Можно предположить, что снижение трофического действия фактора у обладателей данного полиморфизма блокирует полноценную внутриклеточную регенерацию нейронов и клеточную регенерацию клеток, преимущественно астроцитарной глии, что приводит к преждевременной дегенерации нервной ткани и к более ранним клиническим проявлениям заболевания [81].

Изучение содержания нейротрофических факторов у пациентов с когнитивными нарушениями при хронической цереброваскулярной недостаточности в зависимости от факторов сосудистого риска, а также в процессе санаторно-курортного лечения ранее не проводилось, что вызвало непосредственный интерес к исследованию.

1.3. Возможность бальнеогрязетерапии в качестве метода реабилитации цереброваскулярных патологий.

История изучения влияния бальнеогрязетерапии на течение сердечно – сосудистых заболеваний

Многие годы велись научные споры среди ведущих бальнеологов по поводу целесообразности применения минеральных вод (МВ) для лечения больных с сосудистыми заболеваниями. Сердечно-сосудистые заболевания в то время считались противопоказанными для курортного лечения. Наугейм Ф.Бенеке в 1872 г. первым заявил о благотворном влиянии углекислых вод и успешном курортном лечении сердечных больных, сообщая, что теплые углекислые ванны существенно улучшают общее состояние сосудистых больных, успокаивая сердечную

деятельность, содействуя компенсации расстройства кровообращения, впоследствии Курорт Наугейм получил мировую известность как «Мекка для сердечников». В 1903 г. на II Всероссийском съезде бальнеологов России были определены показания для санаторно-курортного лечения кардиологических больных, в 1924 г. была создана Кисловодская клиника НИИ курортологии, основным направлением которой стало изучение влияния нарзанных ванн, как лечебного фактора, при различных заболеваниях ССС [9].

Благодаря работам выдающихся отечественных клиницистов, таких как Боткин С.П., Захарьин Г.А., Остроумов А.А., Плетнёв Д.Д., Ланг Г.Ф., в настоящее время санаторно-курортное лечение занимает важное место в восстановительном лечении и реабилитации пациентов с ССЗ. Одна из приоритетных подпрограмм в государственной программе развития здравоохранения до 2020 года посвящена развитию санаторно-курортного дела и реабилитации. Бальнеогрязетерапия рассматривается на современном этапе как патогенетический метод медицинской профилактики и реабилитации пациентов с заболеваниями сердца и сосудов [10, 72, 161].

При ССЗ наиболее часто используют следующие типы ванн: углекислые, сероводородные, радоновые, азотные, хлоридные натриевые йодобромные и кислородные. Температура воды должна быть 35–37°C, продолжительность 5–10 мин, через день или два дня подряд, на третий – перерыв. Курс лечения должен быть продолжительностью не менее 5 ванн. Назначают ванны через 1,5 часа после еды с последующим отдыхом [4, 46, 50].

Действующим началом МВ являются механические, химические и температурные факторы [4, 9, 10, 46, 124]. Специфическое действие бальнеотерапии обусловлено различными химическими ингредиентами лечебных вод, а неспецифическими факторами являются гидростатический и термический. В зависимости от интенсивности температурного, гидростатического воздействия и химических особенностей бальнеофактора на уровне кожных рецепторов

происходит формирование качественно иных характеристик нервной импульсации. Аfferентные влияния, достигая центральной нервной системы (ЦНС), изменяют ее возбудимость. Так, при воздействии на тепловые рецепторы в кортикальных и субкортикальных структурах повышаются процессы торможения, при воздействии на холодные рецепторы напротив - процессы возбуждения. Сдвиги в состоянии ЦНС и сопряженные с ними изменения в функционировании желез внутренней секреции, оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники вызывают реакции всех без исключения систем организма, включая процессы иммуногенеза и обмена [4].

Следствием термического действия МВ является повышение образования в коже биологически активных веществ (гистамин, ацетилхолин, кинины), активация кожно-вазомоторных рефлексов и проникновения многих химических ингредиентов (углекислый газ, сероводород, радон и др.). Эти факторы позволяют дифференцированно использовать бальнеотерапию в лечебной практике с учетом особенностей заболевания и самого больного [4].

Роль гидростатического фактора в реализации антигипертензивного эффекта ванн связана с увеличением венозного возврата крови к сердцу с последующим снижением периферического сопротивления сосудов, увеличением сердечного выброса, возрастанием диуреза и натрийуреза. Эти эффекты связаны с активацией предсердий и барорецепторов аорты, снижением тонуса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатoadреналовой системы, увеличением выброса миокардом предсердного натрийуретического фактора [25, 26].

Интенсивность кровотока, поглощение кислорода организмом при одной и той же температуре воды существенно зависят от химических свойств бальнеофакторов. Более выраженные изменения происходят под влиянием сульфидных, хлоридных натриевых и углекислых ванн, значительно меньшие – под влиянием азотных и радоновых [50].

Влияние сероводородных ванн на факторы сосудистого риска

Действующим началом сероводородных ванн (СВ) является химический фактор в виде воздействия свободного сероводорода, гидросульфидных ионов. СВ изменяют порог возбудимости рецепторов нервных окончаний, тем самым обеспечивая обезболивающее действие. Гиперемия кожи, которая появляется во время приёма сульфидных ванн, держится дольше, чем при использовании других МВ. Для этого вида бальнеотерапии характерно существенное нормализующее действие на работу сердца и уровень артериального давления, повышение энергетического ресурса тканей. СВ назначают при ССЗ как на начальных стадиях, так и при утяжелении течения артериальной гипертензии, а также при заболеваниях костно-мышечной и периферической нервной системы [50].

СВ показали свою эффективность у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и гипертонической болезнью (ГБ). Наблюдалась зависимость направленности реакций от концентрации сероводорода в воде и исходного типа гемодинамики. У больных ИБС со стенокардией под влиянием общих СВ с низкой концентрацией сероводорода (25, 50 и 75 мг/л) при гиперкинетическом варианте кровообращения восстановление гемодинамики происходило за счет снижения повышенного удельного и минутного объема крови. Восстановление гемодинамики при гипокинетическом варианте кровообращения происходило под влиянием ванн с концентрацией H_2S 75, 100 и 150 мг/л за счет снижения повышенного периферического сопротивления и увеличения ударного объема крови. При этом наблюдалось улучшение сократительной функции миокарда, о чем свидетельствовало улучшение фазовой структуры систолы левого желудочка [51].

Изменения гемодинамики, показавшие уменьшение гиперфункции миокарда, имеют большое значение в процессах компенсации сердечной недостаточности, снижения артериального давления у пациентов с ИБС [79].

У больных с артериальной гипертензией СВ вызывают возбуждение центральных хеморецепторных полей головного мозга, что способствует

нарастанию ударного и минутного объема сердца и уменьшению ЧСС, рефлекторному спазму сосудов внутренних органов, углублению и урежению внешнего дыхания, рефлекторному сокращению селезенки с выбросом в кровь эритроцитов. Сначала активируются парасимпатическая вегетативная система, замедляется атриовентрикулярное проведение (в меньшей степени у пациентов с исходной брадикардией), снижается АД, возникает комплексная разгрузка миокарда, уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов и усиливается экскреция натрия с мочой [24, 84].

Львова Н.В. и соавт. изучали функции внешнего дыхания одновременно с определением кислотно-щелочного состояния и газов крови при применении общих СВ. Выяснили, что под влиянием СВ при снижении артериального давления наблюдается улучшение функции внешнего дыхания и нормализация насыщения крови кислородом и не происходит усугубления артериальной гипоксии [79].

Владимирский Е.В. и соавт. изучили механизмы действия маломинерализованных (4 г/л) СВ курорта «Ключи» Пермского края с концентрацией сероводорода 120 мг/л на артериальное давление. Критериями эффективности использовались показатели суточного мониторирования артериального давления (АД). В результате лечения наблюдалась нормализация суточного АД в группах найтпикеров и нондипперов, характеризующаяся снижением уровня САД у найтпикеров и САД и ДАД в ночные часы у нондипперов. Гипотензивный эффект СВ обусловлен их нормализующим воздействием на центральную гемодинамику, при этом у пациентов с высоким периферическим сосудистым сопротивлением и исходно высоким сердечным выбросом происходит его снижение [26].

Влияние хлоридно – натриевых ванн на факторы сосудистого риска

Специфичность действия ХНВ связана с тем, что соль, которая остается после процедуры на коже, раздражает её и усиливает термическое воздействие. Ванны

хлоридно-натриевого типа вызывают тонизирующее действие на систему кровообращения и работу структур головного мозга, активизируют симпатoadреналовую систему, стимулируя кору надпочечников, имеют болеутоляющий и противовоспалительный эффект. ХНВ эффективны одновременно и при артериальной гипотонии, и при гипертонической болезни I–II стадии, кожных заболеваниях, варикозном расширении вен, посттравматических поражениях, дорсопатиях [1, 56, 58].

Под влиянием хлоридно-натриевых бромных ванн элементы йода и брома включаются в обменные процессы, проникая в организм через легкие и кожу. Йодобромные ванны воздействует на автономную и центральную нервную систему, уменьшают частоту и одновременно увеличивают силу сердечных сокращений, понижают артериальное давление, нормализуют мышечный тонус, сухожильные рефлексы, уменьшают сенситизацию болевых и тактильных рецепторов [50, 56, 68].

Множество работ посвященные изучению механизмов лечебного действия и эффективности бальнеотерапии хлоридно-натриевых минеральных ванн (ХНМВ) при АГ выполнено во второй половине 20 века [1, 11, 23, 88].

Абрамович С.Г. и Федотченко А.А. показали благоприятное действие данного физического фактора на центральную и периферическую гемодинамику. Гипотензивное действие при применении ХНМВ с минерализацией 30 г/л, температурой 36—37°C и длительностью воздействия не более 10 мин сочеталось со снижением периферического сосудистого сопротивления и снижением тонуса сосудов у больных АГ. К концу курса лечения у лиц с эу- и гиперкинетическим типом кровообращения отмечалось устойчивое снижение индекса работы сердца и артериального давления (АД), уменьшались вазоспастические реакции сосудов конъюнктивы глаза и кожи на адреналин и норадреналин [1, 5, 40, 88].

Кулиева А.Г. [59] и Knusel O. и Scheneberger V. [139] выявили, что ХНМВ с температурой 31—32°C и минерализацией 20 г/л снижают у больных ГБ агрегационную активность тромбоцитов, повышают фибринолитическую

активность крови, улучшают мышечный и подкожный кровоток. Эффект лечебного действия соленых ванн у больных ГБ среднего [39] и пожилого возраста [3] проявляется уменьшением нарушения микроциркуляции, снижением вязкости крови, увеличением количества функционирующих капилляров, что способствует снижению АД и ПСС. У большинства больных АГ после бальнеолечения наряду с устойчивым снижением АД и ПСС отмечается переход работы сердца в более экономичный режим функционирования и уменьшение потребности миокарда в кислороде [1].

Исследования Бараша Л.И. [14], Абрамовича С.Г. и соавт. продемонстрировали, что комплекс лечения состоящий из пелоидотерапии аппликациями воротниковой зоны сапропелевой грязью и бальнеотерапии ХНМВ (29 г/л), у больных АГ способствует нормализации функционального состояния микроциркуляторного русла и показателей качества жизни с сохранением позитивных сдвигов в течение более полугода [1, 6].

Владимирский Е.В. показал, что ХНМВ с минерализацией 12 и 24 г/л оказывают нормализующее влияние на содержание катехоламинов в моче у пациентов с АГ. ХНМВ с минерализацией 36 г/л вызывают активацию гуморальных прессорных систем, сопровождающуюся повышением уровня альдостерона и ренина. Автор выдвинул гипотезу: антигипертензивное действия ХНМВ минерализации 24 г/л, заключается в снижении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем, активации системы опиоидных пептидов с повышением содержания эндорфинов в крови, увеличении выработки простагландина E₂ и простаглицлина клетками кожи и эндотелием сосудов. Вместе с этим увеличивается синтез предсердного натрийуретического пептида и концентрация в крови универсального адаптогена — интерлейкина-1, уменьшается выделение тромбоцитами тромбоксана и серотонина [24]. Повышение содержания йода в хлоридно-натриевой бромйодной минеральной воде дает гипополипидемический эффект, увеличивая функциональную активность щитовидной

железы и снижая показатели диастолического давления, а увеличение концентрации брома до 100 мг/л в большей степени проявляется эффектом нормализации вегетативной реактивности с выраженным снижением систолического давления. [24].

Филатова Л.Н. и соавт. [89] провели изучение эффективности санаторно-курортного лечения у пациентов с ранними формами ЦВЗ при АГ. Авторы пришли к выводу, что ХНМВ способствуют улучшению венозного оттока из полости черепа, благодаря повышению упруго-вязких свойств венозных сосудов. Сочетание данного эффекта с усилением притока артериальной крови и позитивной регуляцией микроциркуляции улучшает мозговое кровообращение у больных с хроническими доинсультными формами сосудистых заболеваний мозга [1].

В настоящее время активно проводится сравнительное изучение различных комплексов лечебных физических факторов.

Галлямов А.Г. и соавт. дали обоснование применению различных комплексов физиотерапии пациентам с АГ. Комбинация бальнеотерапии ХНМВ с модулированными синусоидальными токами на шейные симпатические узлы и импульсной ультразвуковой терапией на шейно-воротниковую зону, а также с дециметровой электромагнитной терапией вызывает положительные сдвиги нарушенных параметров центральной гемодинамики, что выражается: в улучшении венозного оттока, снижении тонуса мозговых сосудов, увеличении кровенаполнения мозга. Авторы считают, что при ДЭП атеросклеротического генеза предпочтительнее назначать комплекс хлоридных натриевых ванн с импульсной ультразвуковой терапией [27, 2].

Долбилкина А.Ю. и соавт. [4] доказали, что дополнение бальнеотерапии ХНМВ комбинированными методиками общей и трансцеребральной магнитотерапии у больных АГ существенным образом влияет на показатели микроциркуляции. Происходит благоприятная перестройка механизмов регуляции микрокровотока: на фоне снижения пассивных модуляторов (пульсовой и дыхательной волн)

формируется доминирующее влияние эндотелиальных и вазомоторных активных модуляторов [1].

Титова Г.А. показала, что применение хлоридно - натриевых йодобромных ванн с переводом йода из ионной в молекулярную форму, позволяет йоду в 20 раз больше осесть на кожу, в 4 раза больше поступить в организм. В клиническом исследовании выявляется более выраженное влияние йодобромных ванн с наличием молекулярного йода на сердечно-сосудистую систему, выражающееся в экономизации сердечной деятельности, увеличении коронарного резерва, увеличении аэробного и миокардиального резервов, улучшении биоэлектрической активности миокарда. Молекулярные йодные ванны обладают более выраженным антиагрегационным, антикоагуляционным действием, увеличивают объемный тканевый кровоток, нормализуют показатели липидов крови [83].

Череващенко Л.А. и соавт. провели изучение ЭЭГ у 30 пациентов с ДЭП 1 ст. до и после СКЛ с применением йодобромных ванн (36-37°C 10-15 минут № 10) и озонотерапии в/в 20-25 минут №5. В результате применения лечебного комплекса отмечена положительная динамика биоэлектrogenеза головного мозга: количество больных с ведущим альфа-ритмом статистически увеличилось с 33,3% до 60%, уменьшилось число десинхронизированных и ассиметричных ЭЭГ с ведущим тета- и дельта-ритмом с 30% до 16,7%. В 2 раза сократилось число больных с межполушарной асимметрий. Авторы пришли к выводу, что использование йодобромных ванн в сочетании с озонотерапией в реабилитации данного контингента больных оправдано. Под влиянием физических факторов можно прогнозировать дальнейшее формирование полноценных адаптационных реакций, обеспечивающих внутрисистемный гомеостаз и адекватную приспособительную деятельность при изменениях внутренней и внешней среды организма в связи с переходом мозга на оптимальный режим функционирования [93]. Данным авторским коллективом было проведено исследование 60 пациентов с ХИМ, 30 из которых получали йодобромные ванны №10 – контрольная группа, 30 пациентов

основной группы в дополнении к бальнеотерапии получали импульсное низкочастотное магнитное воздействие на шейно – воротниковую зону 15 мин № 10. До и после курса СКЛ всем пациентам проведено УЗДГ. Авторы получили данные, что изолированная терапия ХНМВ не обладала достаточным влиянием на церебральную гемодинамику пациентов с ХИМ. Включение в комплекс лечения «Хивамат»-терапии способствовало улучшению кровотока по мозговым артериям и нормализации венозного оттока по интракраниальным венам [94].

При изучении качества жизни по опроснику MOS SF-36 до и после лечения у пациентов 2 группы выявили, рост суммарного физического здоровья возросло на 21,4% ($p < 0,01$), психологического здоровья - на 39,9% ($p < 0,05$). После проведенного лечения все пациенты состояние своего здоровья и перспективы лечения оценивали выше, их жизненная активность после курса лечения увеличивалась [91].

Также под руководством профессора Череващенко Л.А. проведено изучение состояния когнитивной и эмоционально-волевой сферы у больных хронической ДЭ 1 стадии и дана оценка его динамики при комбинированном применении радоновых ванн и магнитолазерной терапии при 21-дневном курсе санаторно-курортной реабилитации. Выявили, что под влиянием лечебного комплекса у большинства больных была отмечена тенденция к улучшению когнитивных процессов и стабилизации эмоционально-волевой сферы. Сочетание радоновых ванн и магнитолазерной терапии оказало успокаивающее действие на центральную нервную систему, способствовало улучшению эмоционального состояния, регрессу неврологического дефицита, мнестических нарушений, уменьшению тревожно-депрессивного синдрома [92].

Наиболее часто курс бальнеотерапия применяется в сочетании с пелоидотерапией.

Лечебные грязи или пелоиды (pelos –ил, грязь) – это природные образования, состоящие из трёх взаимосвязанных частей: грязевого раствора (вода и

растворённые в ней соли), остова грязи (грубодисперсная часть грязи) и коллоидного комплекса (кристаллы солей силикатные частицы, неразложившиеся остатки растений). Для аппликации грязи используются в подогретом виде, тепло грязи имеет важное лечебное значение, обеспечивая оптимальные условия для реализации химического и биологического факторов. Химические и биологические активные вещества проникают через неповреждённую кожу, оказывая местное и общее действие.

Общее действие выражается в виде гормональных сдвигов, которые свидетельствуют об участии гипоталамуса, гипофиза и периферических эндокринных желёз (под влиянием грязелечения повышается функция симпатoadреналовой системы, особенно ее гормонального звена, на фоне возрастания резервов биосинтеза катехола-минов). Пелоидтерапия улучшает кровоснабжение тканей, повышает внутриклеточный метаболизм, что сопровождается ускорением регенерации тканей, противовоспалительным и обезболивающим эффектом, повышением защитно-адаптационных систем организма[86].

Львова Н.В. и соавт. провели изучение воздействия аппликаций иловой сульфидной грязи на воротниковую область у больных с 1-2 стадией ГБ. Авторами выявлено, что у больных с гиперкинетическим типом кровообращения произошли положительные сдвиги в гемодинамике при применении илово-сульфидных грязей температурой 38 °С, продолжительностью 10-15 минут в виде снижения САД на 10-15 мм.рт.ст., ДАД на 5-10 мм.рт.ст., урежения ЧСС, уменьшения сердечного индекса, улучшения венозного оттока в бассейне позвоночных артерий. У больных с гипокинетическим типом кровообращения процедуры не оказывали положительных сдвигов гемодинамики [67].

Таким образом, лечение ХИМ должно проводиться комплексно и включать меры по предупреждению дальнейшего повреждения мозговых сосудов и вещества мозга, улучшению и долгосрочной стабилизации когнитивных функций,

уменьшению аффективных расстройств, коррекции других клинических проявлений заболевания[85].

Перспективным в этом аспекте является использование природных и преформированных физических факторов, которые обладают способностью влиять как непосредственно на патологический субстрат, так и на общие интегративно-регуляторные системы организма[42, 90].

В настоящий момент накоплены данные свидетельствующие о патогенетическом участии нейротрофических факторов в развитии депрессии и когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, менее представлены работы, изучающие нейротрофины при хронической сосудистой патологии головного мозга, что пробудило наш интерес к исследованию. Исследования нейротрофических факторов при воздействии бальнеогрязетерапии в отечественной и зарубежной литературе нами не найдено, что послужило выбором цели и задач данного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Объектом исследования послужили 73 человека с хронической ишемией мозга, находившихся на восстановительном лечении на курорте «Ключи», расположенном в Суксунском районе Пермского края.

Отбор пациентов проводился на основе следующих критериев включения: наличие факторов риска развития сосудистых церебральных нарушений (артериальная гипертензия и/или атеросклероз), субъективные и объективные признаки когнитивных нарушений, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Все пациенты имели подтвержденные факторы сосудистого риска. 52 пациента (71 %) поступили на санаторно – курортное лечение с данными нейровизуализации (КТ, МРТ), на которых выявлены: расширения желудочков головного мозга, зоны лейкоареоза, очаги глиоза сосудистого генеза. На основании медицинской документации и дополнительных методов исследования всем пациентам был установлен диагноз хронической ишемии мозга.

Критериями исключения являлись: соматические заболевания в стадии декомпенсации, мозговые инсульты в анамнезе, злокачественные новообразования (в том числе и в анамнезе), аутоиммунные заболевания, эндокринные заболевания, инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев, мерцательная аритмия, инфекционная патология в острой фазе заболевания.

Обследованные пациенты были в возрасте от 46 до 84 лет, средний возраст пациентов составил 63,0 [56,0-69,0] лет. Как представлено в таблице 2.1, большинство обследованных принадлежали к возрастным группам от 51 до 70 лет (78,1 %).

Таблица 2.1. Распределение по возрастным группам

Возраст	Количество пациентов	
	Абс.	%
41-50 лет	3	4,1
51-60	27	37,0
61-70	30	41,1
71-80	10	13,7
81-85	3	4,1
Итого	73	100

По полу пациенты распределились следующим образом: женщин было 60 человек (82,2%), мужчин 13 человек (17,8%) (рис.2.1).

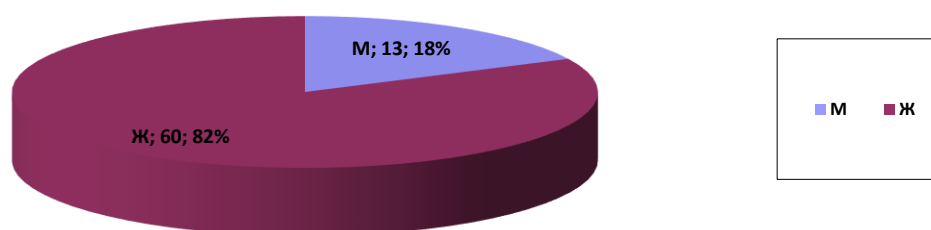


Рис. 2.1. Распределение больных по полу.

Среди обследованных пациентов 16 человек были трудоспособного возраста (21,9% от общего количества пациентов), из них 11 женщин до 55 лет (18,3% от общего количества женщин) и 5 мужчин до 60 лет (38,5% от общего количества мужчин). 19 человек являлись работающими пенсионерами (26,0% от общего количества пациентов), из них 14 женщин (23,3% от общего количества женщин) и 5 мужчин (38,5% от общего количества мужчин) (Табл. 2.2).

Таблица 2.2. Распределение работающих и находящихся на пенсии пациентов по полу

Категория	мужчины	женщины	сего пациентов
Трудоспособного возраста	5	11	16
Пенсионного возраста	8	49	57
Работающие пенсионеры	5	14	19

Семейное положение: Все мужчины в графе семейное положение отметили, что женаты. Замужних женщин было 44 (73,3% от общего количества женщин), вдов - 16 (26,7% от общего количества женщин).

Средняя продолжительность заболевания с наличием субъективных симптомов когнитивной дисфункции по анамнезу заболевания составила 5 [3-6] лет. При этом появление симптомов в течение года отмечают 7 человек (9,6% от общего количества обследованных), от 1-3 лет 23 человека (31,5%), от 3 до 5 лет 23 человека (31,5%) от 5-7 лет 7 человек (9,6%), от 7-10 лет 9 человек (12,3%) и более 10 лет отмечают 4 человека (5,5%) (Рис 2.2).

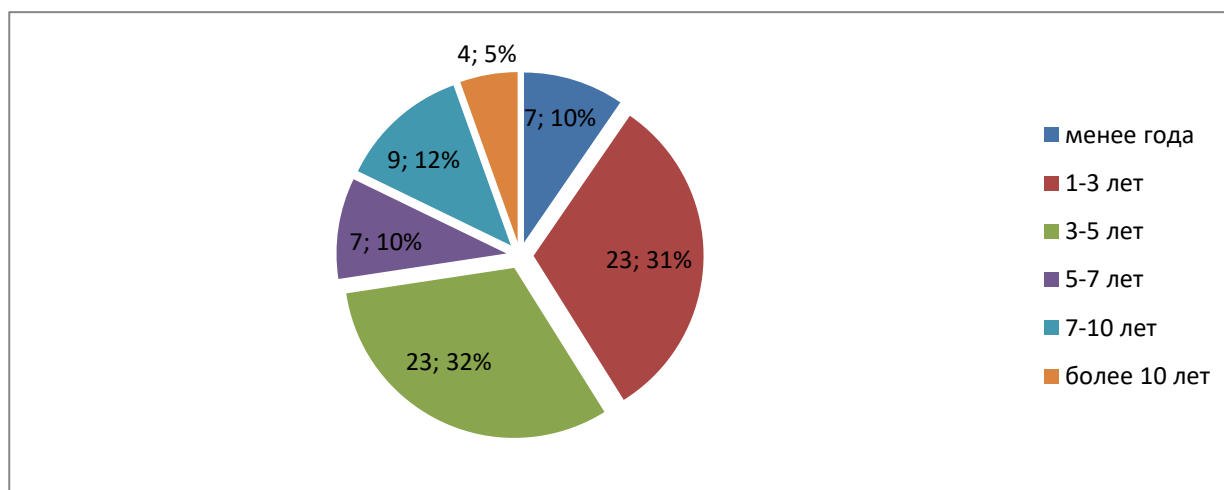


Рис. 2.2. Продолжительность заболевания.

Нами проведен подробный анализ факторов риска сосудистой церебральной патологии у обследованной когорты пациентов.

По ИМТ в выборке не было пациентов с дефицитом массы и недостаточной массой тела (ИМТ 18,5 и менее), 19 человек имели нормальную массу тела (ИМТ = 18,5-25), 28 пациентов - избыточную массу тела (ИМТ = 25-30), 20 исследованных имели ожирение 1 степени (ИМТ = 30-35), 3 человека - ожирение 2 степени (ИМТ = 35-40) и 3 человека - ожирение 3 степени (ИМТ = 40 и более) (Рис.2.3).

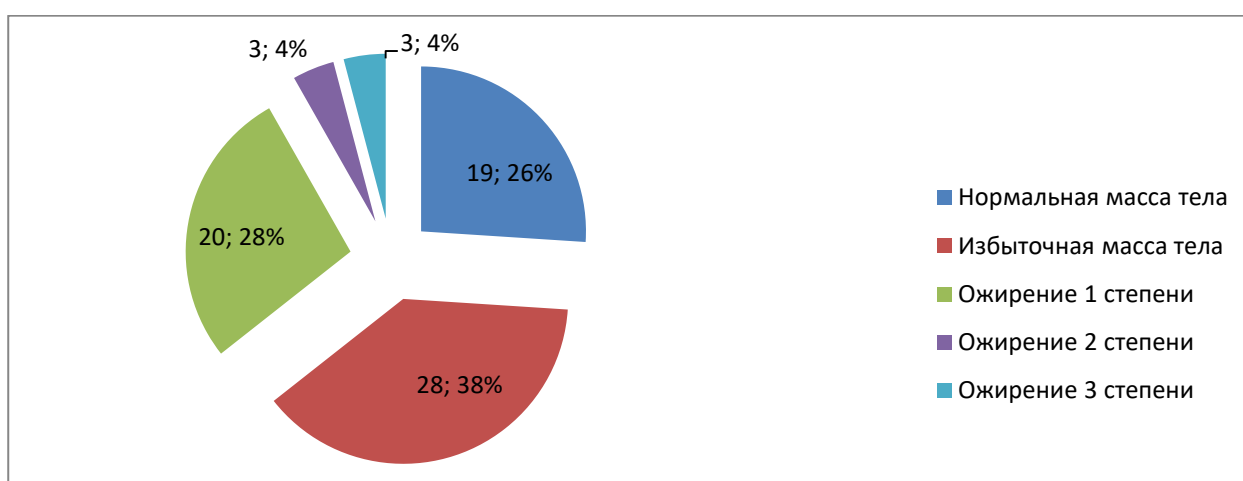


Рис. 2.3. Значение ИМТ у пациентов с ХИМ

Уровень общего холестерина крови был повышен (более 5,2 ммоль/л) у 42 пациентов (57,5 % от общего количества обследованных). У 31 пациента содержание общего количества холестерина крови имело значение в пределах нормы (42,5 % от общего количества обследованных).

Коэффициент атерогенности у 49 пациентов (67,1 % от общего количества обследованных) был в норме (менее 3,5), у 24 пациентов (32,9 % от общего количества обследованных) индекс атерогенности был повышен.

Из вредных привычек четверо мужчин отметили, что курят. Курящих женщин в выборке не было. Пациентов, которые отметили частое употребление алкоголя (чаще 1 раза в месяц) и употребление наркотических веществ также в выборке не было.

По этиологии сосудистого процесса 46 пациентов (63,0%) имели гипертоническую болезнь в сочетании с атеросклеротическим поражением БЦА (1 группа по факторам риска), 14 человек (19,2%) имели признаки атеросклероза БЦА

без гипертонической болезни (2 группа по факторам риска), 13 человек (17,8%) имели гипертоническую болезнь без признаков атеросклероза БЦА (3 группа по факторам риска) (рис.2.4).

При этом все пациенты групп наблюдения, будучи обследованы на курорте, получали базисную терапию, компенсирующую факторы риска, в частности, все принимали антиагрегантную терапию и большинство обследованных (58 больных) – анигипертензивные препараты, что позволило нам провести бальнеолечение.

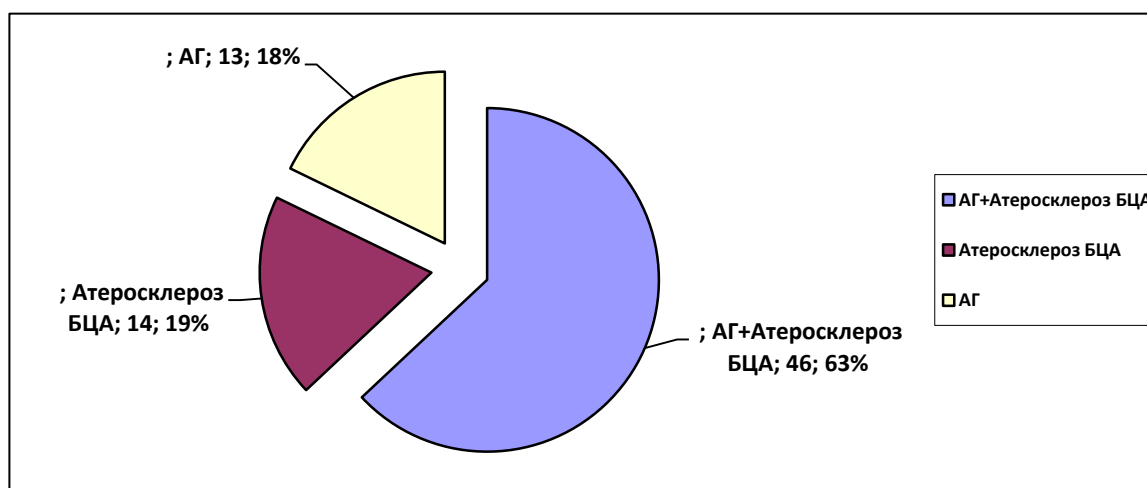


Рис.2.4. Распределение больных по факторам сосудистого риска.

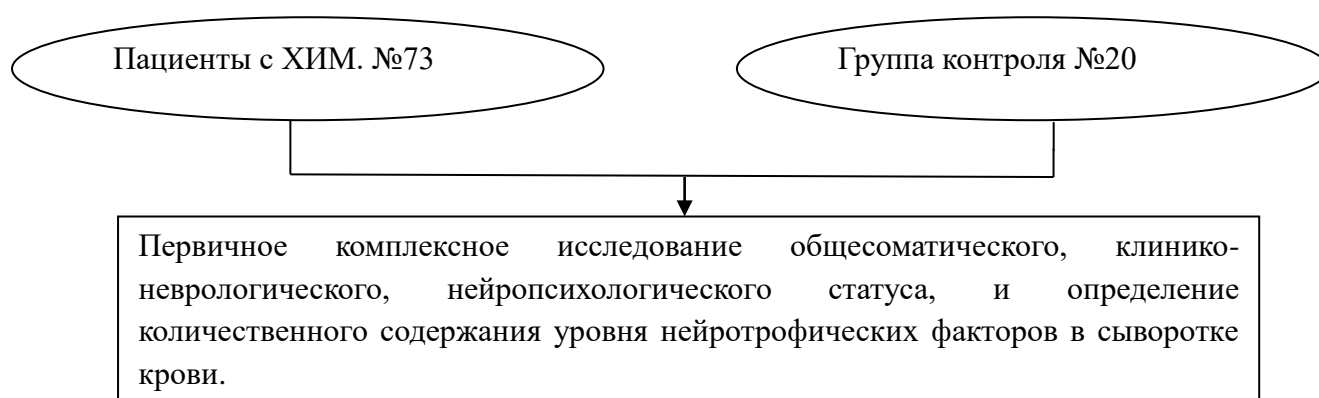
По результатам суточного мониторирования ЭКГ и АД у пациентов с ХИМ максимальные значения АД днём составляло 157,0 [139,0-174,0]/ 95,0[84,5-103,5] мм.рт.ст., ЧСС - 122,0[110-128] ударов в минуту. Средние значения 130,0 [122,0-141,0]/68,0[56-74] мм. рт. ст., ЧСС 79,5[74,0-84,0] ударов в минуту. Систолический индекс гипертензии днём у пациентов с ХИМ 23,0[6,0-50,0]%. Показатели суточного мониторирования АД и ЭКГ в группах пациентов с различными факторами риска ХИМ продемонстрировано в табл. 2.3.

Таблица 2.3. Уровень АД у пациентов с различными факторами риска ХИМ

Значения	Пациенты с ХИМ имеющие сочетание факторов риска АГ + атеросклероз. n=32 (1 группа по факторам риска)	Пациенты с ХИМ имеющие АГ без признаков атеросклероза БЦА. n=10 (2 группа по факторам риска)	Пациенты с ХИМ имеющие признаки атеросклероза БЦА без признаков АГ. n=12 (3 группа по факторам риска)	Все пациенты с ХИМ n 54	Достоверность между группами по факторам риска p M-W
ЧСС средняя день (уд.вмин.)	78,5 [72,5-85]	81,5[76,0-83,0]	80[75,5-83,5]	79,5[74,0-84,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ЧСС максимум днём (уд. в мин.)	116,0[108,5-127,5]	123,0[115,0-125,0]	129,5[124,5-136,0]	122,0[110-128]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,008*
САД среднее (уд. в мин.)	136[128,0-148,0]	128,5[124,0-140,0]	117,0[112,5-122,5]	130,0 [122,0-141,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3=0,005* p M-W1-3>0,000*
САД максимум день (мм. рт. ст.)	159,5[147,5-174,5]	157,5[139,0-177,0]	140,0 [124,0-149,0]	157,0 [139,0-174,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,04* p M-W1-3>0,005*
САД индекс гипертензии день (%)	36,0[11,0-65,0]	18[0-35]	2,0[1,0-7,0]	23,0[6,0-50,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,04*
ДАД среднее день (мм. рт. ст.)	79,0[73,0-85,0]	77,0[75,0-80,0]	67,0 [56,0-68,0]	68,0[56-74]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД максимум день(мм.рт.ст.)	101,0[88,0-108,0]	95,5[87,0-98,0]	84,0[75,0-95,0]	95,0[84,5-103,5]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,04*
ДАД индекс гипертензии день (%)	11,0[3,0-30,0]	46,0[9,0-74,0]	4,0[0-10]	8,0[0-19,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05

В группу контроля входили 20 пациентов, сопоставимых с основными группами по полу и возрасту, не имеющих ХИМ. Исследование было рандомизированным, контролируемым. Сформулированные группы являлись исходно — сопоставимыми по всем клинко-неврологическим признакам, способным повлиять на эффективность лечения. Дизайн исследования предполагал 2 этапа (рис. 2.5).

1 этап



2 этап

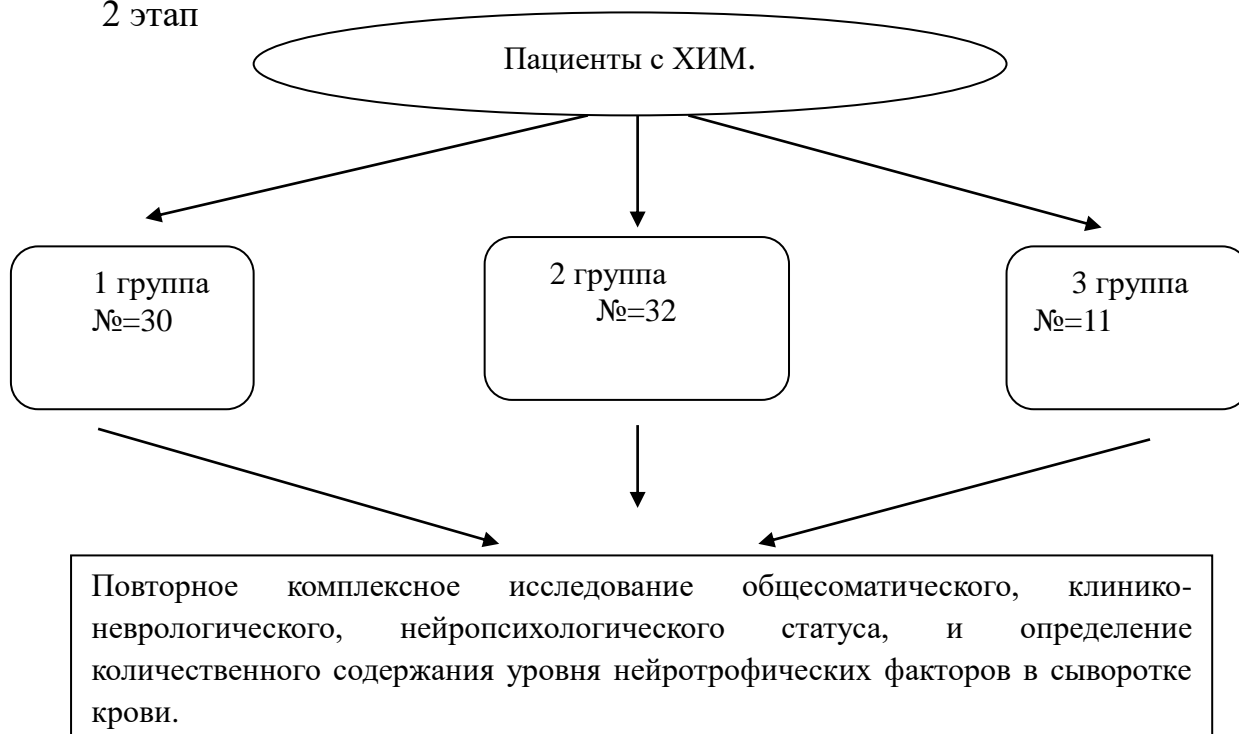


Рис. 2.5. Дизайн исследования.

2.2. Методы исследования

Комплекс обследования больных состоял из общесоматического, клинико-неврологического, нейропсихологического и лабораторно-инструментального методов.

Общесоматическое обследование включало в себя обследование основных функциональных систем, а также общие и биохимические анализы крови, которые у всех больных находились в пределах возрастной нормы. Общесоматическое и неврологическое исследование позволило исключить из группы наблюдения больных с наличием сопутствующей соматической патологии.

2.2.1 Исследование объективного статуса

Тяжесть неврологической симптоматики целесообразно оценивать в динамике с помощью широко распространенной и хорошо зарекомендовавшей себя шкалы National Institutes of Health- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS). Оценка результатов: 0 – состояние удовлетворительное, 3-8 неврологические нарушения лёгкой степени, 9-12 неврологические нарушения средней степени, 13-15 тяжёлые неврологические нарушения, 16-34 неврологические нарушения крайней степени тяжести (34 кома).

Для оценки выраженности нарушений активности повседневной жизнедеятельности (степени зависимости от посторонней помощи) был использован индекс Бартел: оценка самостоятельного приема пищи, личной гигиены, использования одежды, контролирования мочеиспускания и дефекаций, способности к передвижению. Данный индекс был предложен Dorothea Barthel и начал использоваться с 1955 г. Была изучена и доказана высокая надежность теста (тест-ретестовая, межрейтинговая). Индекс Бартел включает 10 пунктов, относящихся к сфере самообслуживания и мобильности. Оценка уровня повседневной активности производится по сумме баллов, определенных у больного по каждому из разделов теста.

Показатели результатов: 0 – 20 баллов соответствует полной зависимости; 21 – 60 баллов – выраженной зависимости, 61 – 90 баллов – умеренно; 91- 99 баллов – легкой зависимости в повседневной жизни; 100 баллов – полная независимость в повседневной жизни.

2.2.2 Нейропсихологическое исследование

Для исследования эмоционально-личностной и когнитивной сферы использовали следующие тесты: шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES – D), тест Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE – Mini Mental State Examination), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), батарея лобной дисфункции (FAB).

Шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES–D)

Для выявления депрессии применялась шкала депрессии центра эпидемиологических исследований (CES–D) – 20-пунктовая шкала, разработанная Рэдлоф (1977) с целью использования её в исследованиях-опросах. Рэдлоф разработала пункты шкалы на основе пунктов, ранее использовавшихся в утвержденных шкалах измерений депрессии – опросник депрессии Бека и шкала депрессии Зунга. Были отобраны пункты, которые бы представляли шесть главных компонентов депрессии, описанных в больничных записях, и факторный анализ: «подавленное состояние, чувство вины и ничтожности, а также ощущение беспомощности и безнадежности, психомоторное отставание, потеря аппетита и нарушение сна» (Рэдлоф, 1977). Шкала используется для быстрого диагностирующего тестирования пациентов, также как и для эпидемиологических исследований. Она была переведена и валидизирована в России.

Шкала включает 20 пунктов, каждый из которых определяет субъективную частоту симптомов депрессии и проранжирован от 0 (симптом обнаруживается очень редко или вообще никогда) до 3 (симптом присутствует постоянно).

Если пациент набирает 19 и более баллов, то с очень высокой достоверностью можно говорить о наличии у него депрессивного расстройства.

19-26 баллов соответствует лёгкой депрессии

27-36 баллов умеренная депрессия

37 и более баллов говорит о наличии тяжёлой депрессии.

Тест Спилбергера-Ханина для определения реактивной и личностной тревожности

Определение тревожности проводили по шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера (США), которая является единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность, как личностное свойство, так и как состояние. В нашей стране шкала употребляется в модификации Ю.Л. Ханина (1976). Бланк шкал самооценки Спилбергера – Ханина включает в себя 40 вопросов – рассуждений, 20 из которых предназначены для оценки уровня ситуативной (реактивной РТ) и 20 – для оценки личностной тревожности (ЛТ). Показатели РТ и ЛТ подсчитываются по формулам $РТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35$ где $\Sigma 1$ – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 3,4,6,7,9,12,13,14,17,18; $\Sigma 2$ – сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20

$ЛТ = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35$ где $\Sigma 1$ – сумма зачеркнутых цифр на бланке по пунктам шкалы 22,23,24,25,28,29,31,32,34,35,37,38,40 $\Sigma 2$ – сумма остальных зачеркнутых цифр по пунктам 21,26,27,30,33,36,39

Показатели теста интерпретировали следующим образом: низкий уровень тревожности – до 30 баллов, умеренный уровень тревожности - 31-45 баллов, высокий уровень тревожности – выше 46 баллов.

Краткая шкала оценки психического статуса

Краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) – используется во всем мире для оценки состояния когнитивных функций. Она является достаточно надежным инструментом для первичного скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменций. Максимально в этом тесте можно

набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит. Результаты теста могут трактоваться следующим образом:

28 – 30 баллов – нет нарушения когнитивных функций;

24 – 27 баллов – преддементные когнитивные нарушения;

20 – 23 балла – деменция легкой степени выраженности;

11 – 19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;

0 – 10 баллов – тяжелая деменция.

Невелика чувствительность этой методики при деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур или лобных долей головного мозга. Для таких случаев в арсенале есть другие тесты.

Монреальская шкала когнитивной оценки

Для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений разработана Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA). MoCA тест включает оценку зрительно – конструктивных и исполнительных навыков. В число заданий включены тест прокладывания пути, копирование куба и тест рисования часов, с помощью которых возможна оценка праксиса и, как результат, диагностика поражения теменно – затылочной и лобной областей. Тест на память включает в себя 5 слов. Отсроченное воспроизведение проводится после проделывания других шести заданий, которые направлены на активацию разных зон головного мозга, что даёт достоверную оценку памяти. Тесты на внимание представлены в виде трёх заданий и включают перечисление цифр в прямом и обратном порядке, реакцию сложного выбора, серийное вычитание 7 из 100. Дают возможность оценить пациента переключаться с одного типа задания на другой. Задания на качество речи оценивают повторную речь и лексическую беглость, в совокупности с заданием на названия эти диагностические упражнения дают возможность дифференцировать вид нарушения речи. Задание на обобщение даёт возможность оценить логическое мышление. В последнем задании просят пациента назвать дату и место в котором

проводят тестирование, оно позволяет оценить пространственный и временной прогноз.

Максимальное значение при оценке по шкале МоСА составляет 30 баллов (дополнительный балл прибавляется при общей продолжительности периода получения образования менее 13 лет).

26-30 баллов – нет когнитивных нарушений

Менее 26 баллов – наличие когнитивных нарушений.

Батарея лобной дисфункции

Для скрининга деменций с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур был использован тест – батарея лобной дисфункции (Frontal assessment battery, FAB). Комплекс включает 6 пунктов (каждое задание оценивается от 0 до 3 баллов): поиск общего (концептуализация), лексическая беглость (интеллектуальная гибкость), моторные серии (программирование), чувствительность к интерференции (противоречивые инструкции), «стоп контроль», независимость от внешних стимулов (тест на хватание).

Результат теста:

- 17-18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.
- 12-16 баллов соответствуют легким когнитивным расстройствам
- 11 и менее – деменции лобного типа.

2.2.3 Исследование вегетативной нервной системы

Вегетативный индекс Кердо (ВИК)

При первичном и повторном осмотре у пациентов проводилось измерение АД и пульса, благодаря этим данным высчитывался вегетативный индекс Кердо. Вегетативный индекс Кердо (ВИК) – это один из показателей который служит для оценки деятельности вегетативной нервной системы. Высчитывается по формуле: **ВИК** = $100 \cdot (1 - \text{ДАД} / \text{пульс})$. При этом значения ВИК от – 15 до + 15 усл ед.

выражают уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний, значение ВИК более +15 усл.ед. говорит о преобладании симпатического тонуса ВНС, менее -15 свидетельствует о преобладании парасимпатического тонуса ВНС.

Опросник А.М. Вейна

Для выявления вегетативных изменений использовался опросник, предложенный А.М. Вейном в 1991 году, по методике которого обследуемый подчёркивает соответствующий ответ «да» или «нет». Для количественной оценки имеющегося признака была проведена экспертная оценка вегетативных симптомов посредством баллирования каждого признака, по его удельной массе среди различных симптомов СВД на этом основании соответствующее количество баллов от 1 до 10 было присвоено каждому симптому в случае положительного ответа на соответствующий вопрос. Математическая оценка результатов такого анкетированного исследования свидетельствует о том, что общая сумма баллов, полученная при исследовании признаков по вопроснику у здоровых людей, не должна превышать 15, в случае превышения можно говорить о СВД

2.2.4 Инструментальные методы исследования

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ДС БЦА)

На второй и тринадцатый день пребывания на курорте всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование с помощью УЗ-сканера «Logiq 7» линейными датчиками 7,5 и 2,5 МГц. (производитель General Electric Healthcare, Китай по лицензии США).

ДС БЦА проводилось по общепринятой методике, путем последовательного перемещения ультразвукового датчика с частотой 7,5 МГц в области передней, боковой и задней поверхности шеи.

При выполнении ДС БЦА учитывались следующие параметры, ОСА, ВСА (КИМ, дифференцировка на слои, наличие бляшек, кальциноз стенок), НСА и ПА с двух сторон: прямолинейность хода, наличие гемодинамически значимой

извитости, диаметр, скорость пиковая, скорость диастолическая, ТАМАХ, PI, RI. Оценивался диаметр и объём яремных вен.

По результатам дуплексного сканирования делались выводы о: повышении «эхогенности комплекса интима медиа» сонных артерий, утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий (использовались данные А.Н. Рогозы, Т.В. Балахоновой и соавт. 2008 г. пороговая величина КИМ для мужчин до 40 лет 0,7 мм., от 40 до 50 лет 0,9 мм., старше 50 лет – 0,9 мм., для женщин до 45 лет 0,7 мм., от 45 до 60 лет 0,8 мм., старше 60 лет 0,9 мм.,) двустороннее поражение сонных артерий, извитость ВСА с локальным поражением кровотока, признаки пристеночного тромбообразования в ВСА, признаки стенозирующего атеросклероза, гомогенная атеросклеротическая бляшка, гетерогенная атеросклеротическая бляшка, непрямолинейность хода ПА в позвоночном канале, гипоплазия ПА, малый диаметр одной из ПА.

Холтеровское мониторирование ЭКГ и АД (ХМ ЭКГ и АД)

Холтеровское мониторирование ЭКГ и АД (далее ХМ ЭКГ и АД), используется, для методики непрерывной записи ритма сердца и артериального давления на твердотельный носитель в нескольких отведениях ЭКГ, в условиях свободной активности пациента, с последующей дешифровкой в режиме off-line на специальных дешифраторах.

На первый и тринадцатый день пребывания на Курорте «Ключи» пациентам проводилось 20-24 часовое ХМ ЭКГ и АД с помощью носимого кардиорегистратора «Кардиотехника-4-АД-3»(М) (производитель ЗАО «Инкарт» РФ). Обработка полученной информации осуществлялась с помощью программного обеспечения KTResult2. Исследование проводилось в соответствии с национальными российскими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Для анализа были использованы стандартные показатели СМАД: средние значения систолического (САД), диастолического (ДАД), среднего и пульсового (ПАД) АД, а также среднюю ЧСС за

сутки, день и ночь, максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток; суточный индекс (степень снижения систолического и диастолического АД в ночные часы); показатели «нагрузки давлением»: индекс времени гипертензии (ИВ), индекс измерений, индекс площади гипертензии (ИП); вариабельность систолического, диастолического, среднего и пульсового АД и ЧСС.

2.2.5 Лабораторная диагностика

Все пациенты поступали на санаторно-курортное лечение с наличием проведённого стандартного лабораторного исследования, включающего общий анализ крови и общий анализ мочи.

У всех пациентов на второй и четырнадцатый день санаторно-курортного лечения проводился биохимический анализ крови, в который входили следующие показатели: глюкоза крови, общий билирубин, свободный и связанный билирубин, АЛТ, АСТ, амилаза, общий холестерин, мочевины, СРБ, РФ, мочевины, общий белок. Исследовался липидный спектр крови: общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности и липопротеины очень низкой плотности, а так же коагулограмма, включающая в себя: фибриноген, ПТИ (протромбиновый индекс), МНО (протромбиновый коэффициент), АЧТВ (активированное частичное тромбиновое время, каолиновое время).

Количественное определение содержания нейротрофических факторов в сыворотке крови

Концентрацию человеческого **мозгового нейротрофического фактора (BDNF)** в сыворотке крови пациентов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «SEA 011 Hu» фирмы Cloud – Clone Corp. (USA) согласно методике производителя.

Метод определения BDNF основан на твердофазном «сэндвич» типе иммуноферментного анализа.

Для определения нейротрофических факторов в сыворотке использовали периферическую кровь, взятую натощак из локтевой вены в стерильных условиях, в количестве 7 мл. В пробирке для отделения сыворотки (для сепаратора) оставляли образцы на 2 часа свернуться при комнатной температуре, затем образцы центрифугировали при ускорении 1000 g в течение 20 минут, а затем сыворотку аликвотировали и замораживали при температуре ниже от -20° до -40° C и хранили от 6 до 12 месяцев. Сыворотки повторным циклам заморозки/разморозки не подвергались.

Непосредственно перед выполнением анализов сыворотки и тест системы размораживались при комнатной температуре ($18-25^{\circ}$ C). Производилась подготовка реагентов по следующей схеме (согласно рекомендации фирмы производителя):

1) Стандарт – восстановили Стандарт с 1 мл. растворителя для стандарта, выдержали 10 минут при комнатной температуре и аккуратно взболтали. Концентрация стандарта составляет 10 нг/мл. Затем приготовили 7 пробирок содержащих 0.5 мл растворителя для стандарта и провели дальнейшее разведение в соответствии со схемой на рисунке 2.6, тщательно перемешав каждую пробирку перед следующим разведением.

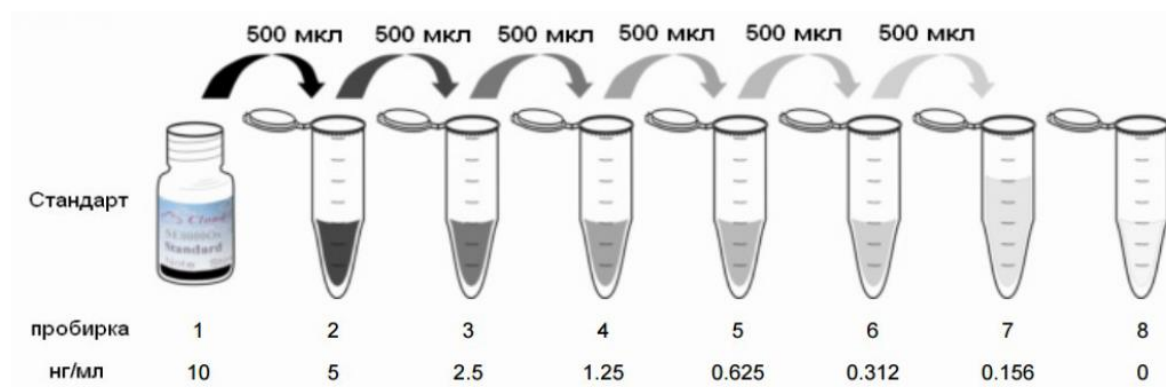


Рис 2.6 Схема разведения.

В результате было получено 7 точек разведения 10, 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312, 0.156, нг/мл и последняя пробирка с растворителем для стандарта 0 нг/мл.

2) Детектирующий агент «А» и Детектирующий агент «В» - кратко взболтав, развели при помощи рабочих концентраций при помощи Растворителя «А» и Растворителя «В» (1:100).

3) Промывающий раствор – развели 20 мл концентрата промывающего раствора 580 мл дистиллированной воды.

Непосредственно процедура анализа состоит из 9 этапов:

1) Приготовили 7 лунок для стандарта и 1 для бланка. Добавили по 100 мкл. разведённых стандартов, образцов и бланк в соответствующие лунки, затем заклеили плёнкой для планшета и инкубировали в течение 2 часов при температуре 37 °С.

2) Удалили жидкость из лунок

3) Добавили по 100 мкл рабочего раствора Детектирующего реагента «А» в каждую лунку. Заклеили плёнкой для планшета и инкубировали 1 час при температуре 37 °С.

4) Удалив жидкость из лунок промыли 350 мл. промывающего раствора каждую лунку при помощи пипетки, оставили на 2 минуты. Полностью удалили оставшуюся жидкость из всех лунок вытряхиванием на фильтровальную бумагу. Повторили процедуру 3 раза. После последней промывки удалили остатки жидкости аспирацией

5) Добавили по 100 мкл. рабочего раствора детектирующего реагента «В» в каждую лунку. Заклеили плёнкой для планшета и инкубировали 30 минут при температуре 37 °С.

6) Повторили 5 раз процесс описанный в пункте 4.

7) Добавили по 90 мкл ТМБ в каждую лунку. Заклеив плёнкой для планшета, инкубировали 20 минут при температуре 37 °С. Жидкость приобрела голубой цвет.

8) Добавили 50 мкл. Стоп-реагента в каждую лунку и перемешали жидкость путём постукивания по боковой части планшета. Жидкость стала жёлтой.

9) Удалив следы жидкости и отпечатки пальцев со дна планшета, поместили планшет в фотометр «StatFax 3200» (Awareness, USA) и провели измерение на длине волны 450 нм.

Расчёт концентрации BDNF в сыворотке крови осуществляли по калибровочному графику, где по оси абсцисс (OX) откладывали концентрацию BDNF нг/мл в стандартных пробах, а по оси ординат (OY) – значение оптической плотности. (Рис 2.7).

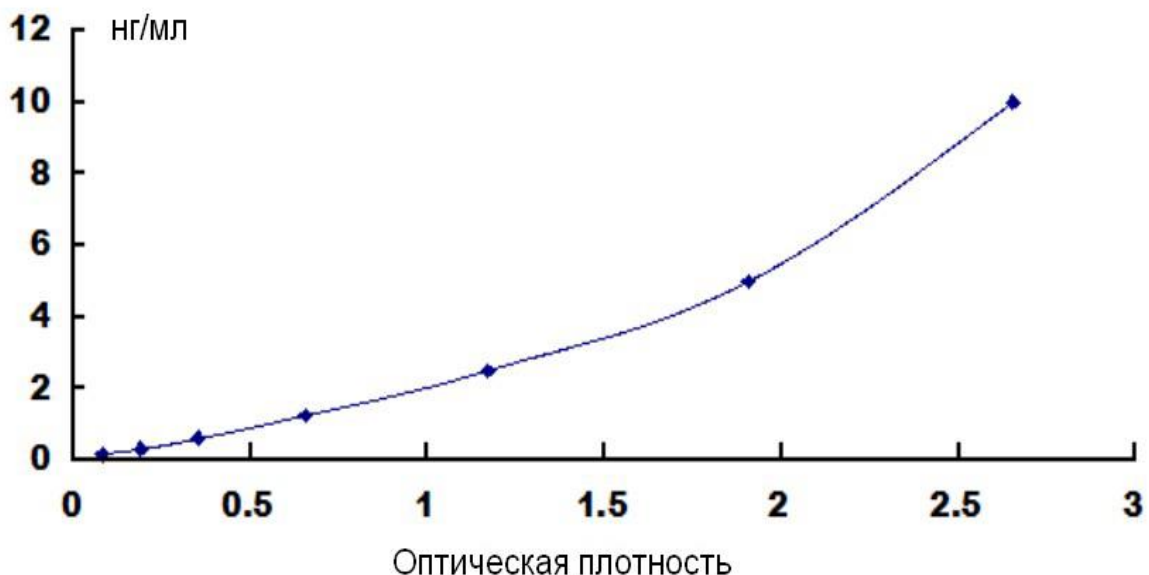


Рис.2.7. Калибровочный график для определения концентрации BDNF нг/мл по значениям оптической плотности стандартных образцов.

Полученные результаты укладывались в диапазон значений концентрации BDNF, приведённой в инструкции к тест-системе для сыворотки крови, где диапазон определения от 0,156 до 10 нг/мл.

Концентрацию **цилиарного нейротрофического фактора (CNTF)** в сыворотке крови пациентов определяли методом ИФА с использованием набора «SEA 021 Hu» фирмы Cloud – Clone Corp. (USA) согласно методике производителя.

Метод определения CNTF основан на твёрдофазном «сэндвич» - варианте иммуноферментного анализа.

Чувствительность метода (минимальная определяемая концентрация CNTF) по данным производителя составляет 16,49 пг/мл диапазон определения 46,88-3000 пг/мл.

Расчёт концентрации CNTF в сыворотке крови проводили по калибровочному графику, где по оси абсцисс (OX) откладывали концентрацию CNTF (пг/мл) в стандартных пробах, а по оси ординат (OY) — значение оптической плотности (единицы оптической плотности). Для подготовки стандартных проб содержимое флакона со стандартным образцом CNTF разбавляли в 0,5 мл. разбавителя стандарта. После перемешивания в течение 15 минут получали основной стандартный раствор с концентрацией CNTF 3000 пг/мл. Из основного стандартного раствора готовили рабочие разведения согласно инструкции к набору. Путём последовательного разбавления основного раствора готовили серию из семи пробирок с рабочими растворами калибраторов с концентрациями 3000 пг/мл, 1500 пг/мл, 750 пг/мл, 325 пг/мл, 187,5 пг/мл, 93,75 пг/мл, 46,88 пг/мл. И последняя пробирка с растворителем для стандарта 0 пг/мл.

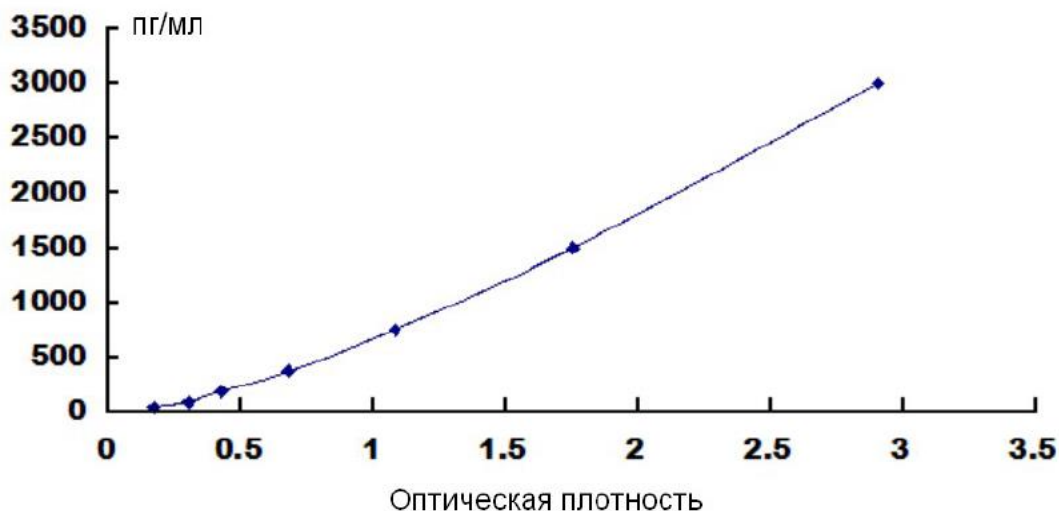


Рис.2.8 Калибровочный график для определения концентрации CNTF пг/мл по значениям оптической плотности стандартных образцов.

Исследование проводили согласно протоколу производителя. Согласно методике в лунки микропланшета вносили по 100мкл. разведённых стандартов, образцов и бланк в соответствующие лунки. Лунки микропланшета заклеили плёнкой для планшета и при температуре 37 °С инкубировали 2 часа. После этого жидкость из лунок удалили, не промывая их. 100 мкл. рабочего раствора детектирующего реагента «А» внесли в каждую лунку и, заклеив микропланшет плёнкой для планшета, при температуре 37 °С инкубировали в течение 1 часа. Далее содержимое лунок удалили и трижды промыли 350мл. промывающего раствора. После последней промывки содержимое лунок удалили аспирацией. В каждую лунку добавив по 100мкл. рабочего раствора Детектирующего реагента «В», заклеив микропланшет плёнкой для планшета инкубировали 30 минут при температуре 37 °С, далее удалив содержимое лунок, пять раз промывали 350 мл промывающего раствора. После последней промывки содержимое лунок удалили путём аспирации и в каждую лунку добавили 90 мкл ТМБ и, заклеив микропланшет плёнкой для планшета, в течение 20 минут инкубировали в тёмном месте при температуре 37 °С. Жидкость приобрела голубой цвет. Реакцию останавливали, добавляя в каждую лунку 50 мкл стоп-реагента. При образовании цветной реакции (жидкость стала жёлтой) при длине волны 450нм. замерили оптическую плотность растворов на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness. USA). Полученные результаты оценили по калибровочному графику (рис. 2.8).

Исследование проводились одновременно во всех образцах. До исследования сыворотки хранились при температуре ниже — -20 °С. Температурный режим во время хранения и транспортировки не нарушался. Отклонений от методики проведения лабораторной части не было.

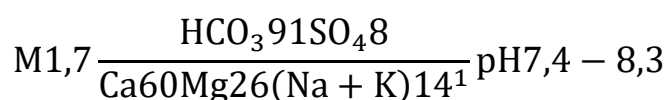
Данный раздел работы выполнялся на базе микробиологической лаборатории ЦНИЛ ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера под руководством и контролем д.м.н. Д.Ю.Соснина. Мы выражаем истинную благодарность Дмитрию Юрьевичу Соснину за возможность выполнения и помощь в проведении исследования.

2.3. Методы лечения пациентов в условиях курорта «Ключи»

Пациенты по дизайну исследования были разделены на 3 группы: 1 группа пациентов получала стандартный укороченный 14-дневный курс санаторно-курортного лечения в условиях курорта «Ключи» с использованием в качестве бальнеотерапии сероводородных ванн; 2 группа - аналогичный курс с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн; 3 группа пациентов находилась на курорте без лечения.

Стандартный укороченный 14-дневный курс санаторно-курортного лечения включал в себя применение аппликаций иловых сульфидных грязей в количестве 7-ми процедур на воротниковую зону, процедуры назначались через день, в чередовании с бальнеотерапией. Температура грязей составляла 38-42 °С. Продолжительность аппликации на первом сеансе 10 минут, втором сеансе 12 минут, последующие сеансы - по 15 минут. Сульфидно-иловые грязи, применяемые на курорте «Ключи» аппликационной методикой, добываются со дна Суксунского пруда. По своим основным параметрам чёрный ил Суксунского пруда относится к маломинерализованным (1,5-2,5 г/л) иловым сульфидным грязям озерно-ключевого типа. Показатель кислотности (рН) грязевого раствора 7,0-8,0.

Химическая формула грязи:



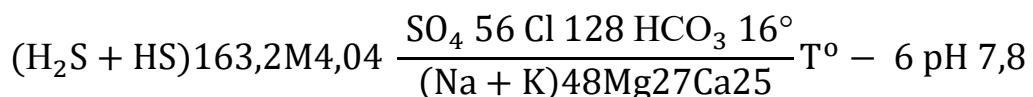
Ионный состав грязевого раствора – гидро-карбонатно-сульфатный-кальциевый. Органические вещества грязи представлены битумами, гуминами, целлюлозой, соединениями азота, фосфора, железа, серы, остатками водорослей и живых микроорганизмов. В ней содержатся также биологически активные вещества, ферменты, гормоноподобные соединения, микроэлементы, сероводород в виде растворенного газа или сульфидов [82].

Также стандартный комплекс санаторно-курортного лечения включал классический массаж спины продолжительностью 15 минут, количеством 10 процедур и ЛФК по групповой методике для больных сосудистой патологией нервной системы в количестве 10 процедур.

Пациенты первой группы в качестве бальнеотерапии получали ванны в количестве 7ми процедур, процедуры назначались через день, с использованием нативной сероводородной (сульфидной) воды малой минерализации (от 3,2 до 3,7 г/л). Температура воды составляла 36-37°C, продолжительность первого сеанса 8 минут, содержание сероводорода 60 мл/л, продолжительность второго и последующих сеансов 10 минут, содержание сероводорода 120 мл/л.

Маломинерализованная сероводородная вода курорта «Ключи» выводится из водоносного горизонта, расположенного на глубине 90-220 метров. Из физико – химических показателей воды следует, что источник относится к уникальным сульфидным маломинерализованным сульфатно-хлоридно-натриево-кальциево-магниево-борными водами и содержит борную кислоту. Обогащение вод сероводородом происходит за счёт жизнедеятельности сульфатредуцирующих бактерий типа *Microspira*.

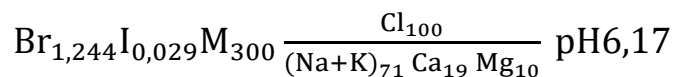
Формула Курлова минеральной воды [82]:



Пациенты второй группы в качестве бальнеотерапии получали ванны в количестве 7ми процедур, процедуры назначались через день, с использованием хлоридно-натриевых бромных (ХНБ) вод, продолжительность первого сеанса 8 минут, минерализация – 6 г/л, продолжительность последующих сеансов 10 минут с минерализацией ХНБ воды – 12 г/л. Хлоридная натриевая бромйодная вода санатория «Красный Яр» (входит в состав холдинга «Курорт Ключи») характеризуется высоким содержанием брома в рассоле и при разведении его до минерализации 12 г/л содержание брома остаётся высоким – 50 мг/л, а содержание

йода падает до 1,0-1,1 мг/л, что ниже пороговой действующей концентрации в несколько раз.

Формула химического состава ХНБ воды [90]:



Третья группа пациентов с хронической ишемией мозга, сопоставимых по клиническому статусу, полу и возрасту предыдущим группам, находилась на курорте без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0» (StatSoft., USA.) В связи с тем, что у большинства признаков отсутствовало соответствие закону нормального распределения, для статистической обработки результатов были использованы непараметрические методы вариационной статистики (медиана и процентиля) и критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Данные в тексте и таблицах представлены в виде: Me (25; 75) (где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей). При анализе повторных измерений количественных признаков применяли критерий Вилкоксона. Исследование взаимосвязи количественных признаков проводилось при помощи методов корреляционно-регрессионного анализа и дополнялось непараметрическим методом – расчетом рангового критерия корреляции Спирмена (Spearman), позволяющим уменьшить влияние случайных выбросов. Статистически значимыми считались различия групп по какому-либо признаку, если гипотеза об однородности групп отвергалась на уровне значимости менее 5% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ДО ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Неврологический статус и индекс повседневной активности пациентов

Нами проведено исследование 73 больных с I-II степенью хронической ишемии головного мозга до лечения на курорте «Ключи». До лечения всем пациентам с ХИМ проведен комплексный анализ изучаемых показателей группы в целом в сравнении со здоровыми и внутригрупповой в зависимости от пола, возраста, факторов сосудистого риска, индекса массы тела. По факторам риска пациенты с ХИМ были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты с ХИМ, страдающие артериальной гипертензией в сочетании с атеросклеротическим поражением БЦА (46 чел.); 2 группа – пациенты с ХИМ, страдающие артериальной гипертензией, без признаков атеросклеротического поражения БЦА (13 больных); 3 группа – пациенты с ХИМ имеющие признаки атеросклеротического поражения БЦА с нормальным артериальным давлением (14 чел.).

Основные субъективные жалобы пациентов с ХИМ представлены на рис 3.1: на головные боли жаловались 38 пациентов (52,0%), на снижение настроения - 54 человека (72,6%), на шум в голове - 15 человек (20,5%), нарушение координации движений было у 27 больных (37,0%), нарушение сна - у 15 пациентов (20,5%), все пациенты (73 человека) отмечали снижение памяти (100%) (рис 3.1).

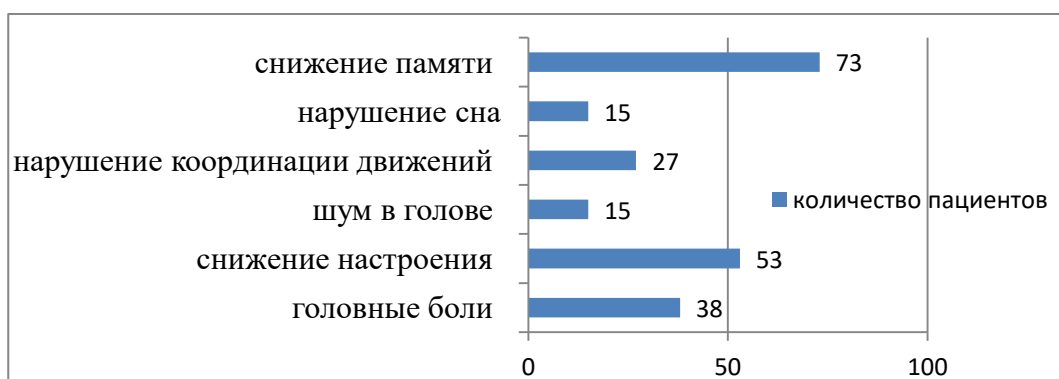


Рис.3.1 Субъективные жалобы пациентов с ХИМ.

В неврологическом статусе преобладали: симптомы орального автоматизма, нарушение процессов конвергенции, пирамидная недостаточность лёгкой степени, амиостатический синдром, нарушение координации движений, эмоциональные и мнестические расстройства различной степени выраженности (табл. 3.1).

Таблица 3.1 Показатели неврологического статуса у пациентов с хронической ишемией головного мозга до лечения

Неврологические симптомы	Количество пациентов (n; %)
нарушение процессов конвергенции	9 (12%)
симптомы орального автоматизма	53 (73%)
пирамидная недостаточность лёгкой степени	43 (59%)
амиостатический синдром	13 (18%)
нарушение координации движений	23 (31%)

Средний балл функциональной оценки неврологического дефицита по шкале NIH – NINDS составил 2,5[2,0-3,0], что достоверно ниже, чем у здоровых лиц (p M-W = 0,00). Статистических различий по полу, возрасту и ИМТ не было. По факторам риска выявлено, что статистически больше уровень неврологического дефицита NIH – NINDS был у пациентов имеющих АГ без признаков атеросклероза 3,0[2,0-4,5] (p M-W = 0,007) и у пациентов, имеющих сочетание атеросклероза с гипертонической болезнью - 3,0[2,0-3,5] балла (p M-W = 0,003), чем в группе с атеросклерозом – 1,0[1,0-2,0] (рис. 3.2).

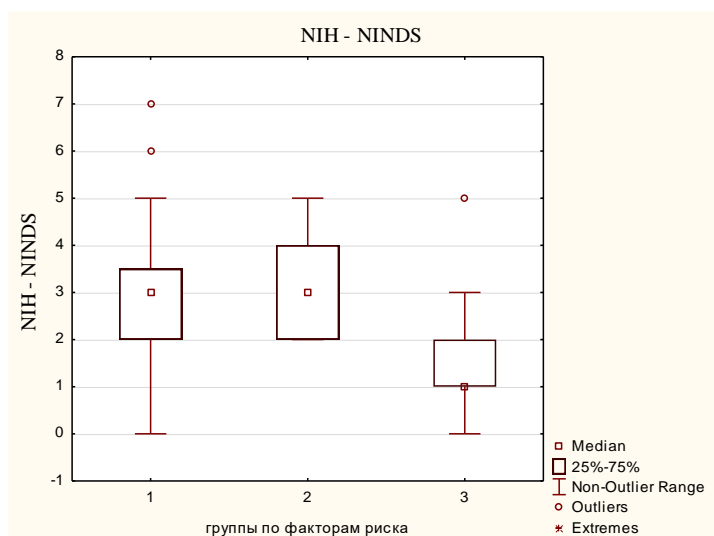


Рис 3.2 Диаграмма размаха NIH – NINDS у пациентов с ХИМ по факторам сосудистого риска.

Средний балл индекса повседневной активности Бартел составил 95,0 [95,0-100,0], что достоверно ниже, чем у здоровых лиц (p M-W = 0,000), при этом различия по полу, возрасту, факторам сосудистого риска и ИМТ не выявлено.

Таким образом выявлено, что уровень неврологического дефицита по шкале NIH – NINDS у пациентов с ХИМ выше, а уровень повседневной активности по шкале Бартел ниже, чем у здоровых лиц. При этом у пациентов, имеющих среди факторов сосудистого риска изолированную артериальную гипертензию и АГ в сочетании с атеросклерозом, уровень неврологического дефицита выше, чем у пациентов, не имеющих признаков АГ.

3.2. Эмоциональный статус больных с хронической ишемией головного мозга до лечения

Шкала депрессии CES–D у пациентов с ХИМ до лечения определила наличие тяжёлой депрессии у 5 пациентов (7,1%), депрессии средней степени тяжести, у 3 пациентов (4,2%), лёгкой депрессии, у 32 пациентов (45,1%), депрессии не выявлено у 31 пациента (43,6%).

Среднее значение по шкале CES-D было 18,0[14,0-22,0] баллов, что соответствовало лёгкой степени депрессии и не имело достоверно значимых отличий от группы контроля 14,0[9,0-21,0] ($p=0,1$) (рис.3.3).

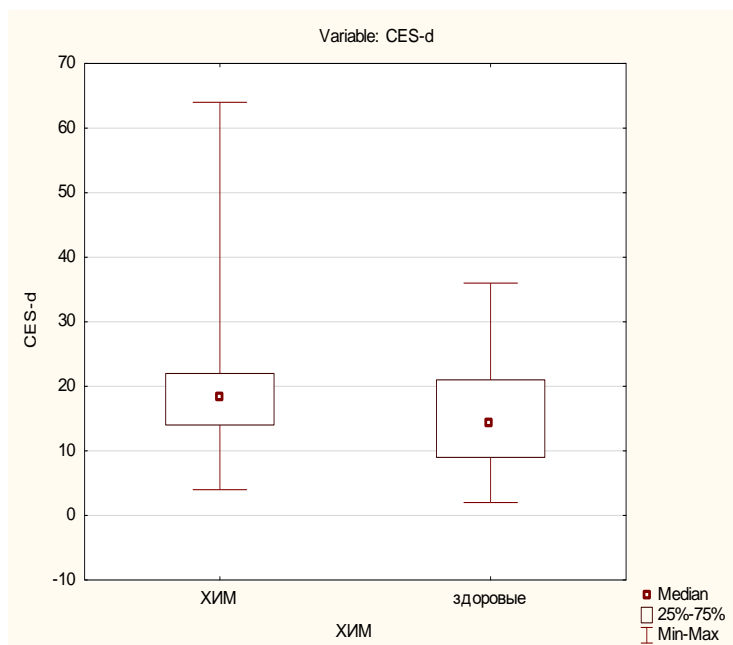


Рис 3.3 Диаграмма размаха шкалы CES-D у здоровых и больных ХИМ.

Анализ показателей по факторам риска выявил, что уровень депрессии у пациентов, имеющих артериальную гипертензию и сочетание атеросклероза БЦА с артериальной гипертензией статистически выше, чем у пациентов с атеросклерозом (табл. 3.2 рис.3.4).

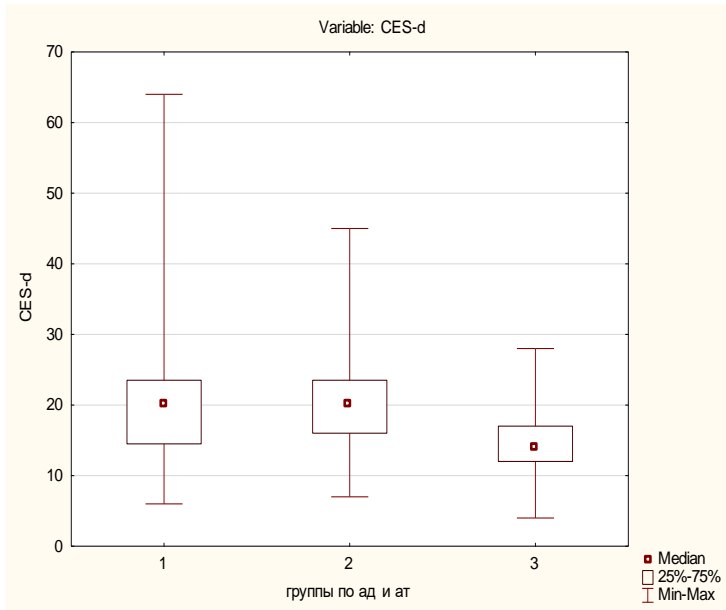


Рис. 3.4 Диаграмма размаха CES-D у пациентов с различными факторами риска.

Среднее значение показателей реактивной тревожности было 45,0[36,0-53,0] баллов, что статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц (34,0[30,0-39,0] p M-W =0,000) (рис.3.5).

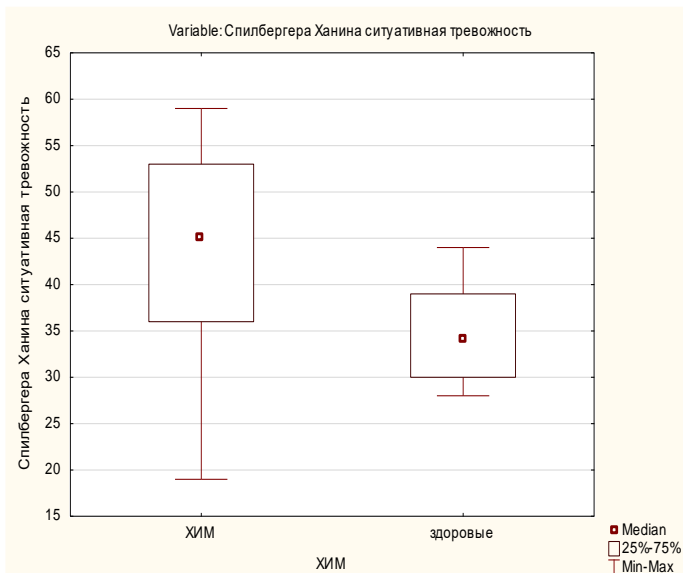


Рис. 3.5 Диаграмма размаха шкалы Спилбергера Ханина ситуативной тревожности у здоровых и больных ХИМ

Среднее значение показателей личностной тревожности соответствовало 46,0[40,0-52,0] баллам и также выявило статистически значимые различия по отношению к группе здоровых лиц (42,0[36,0-45,0] p M-W =0,007) (рис.3.6).

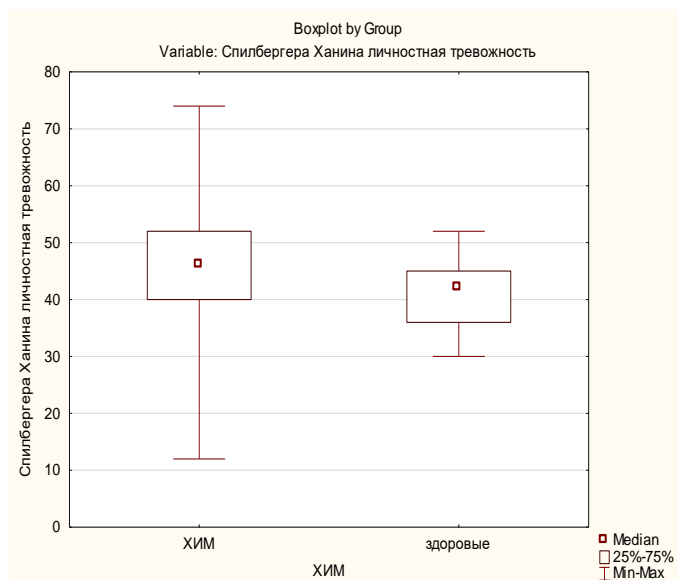


Рис. 3.6 Диаграмма размаха шкалы Спилбергера Ханина личностной тревожности у здоровых и больных ХИМ.

Высокая степень реактивной тревожности наблюдалась у 33 пациентов (46,5%), умеренная степень - у 31 пациента (43,7%), низкая степень - у 7 (9,8%).

Высокая степень личностной тревожности наблюдалась у 39 пациентов (54,9%), умеренная степень - у 29 пациентов (40,8%), лёгкая степень - у 3 (4,3%). Анализ показателей эмоционального статуса в зависимости от пола выявил, что пациенты женского пола имели более высокую ситуативную тревожность 46,5[38,0-54,0] (p M-W=0,005), чем пациенты мужского пола 36,0[29,0-41,0] (рис.3.7).

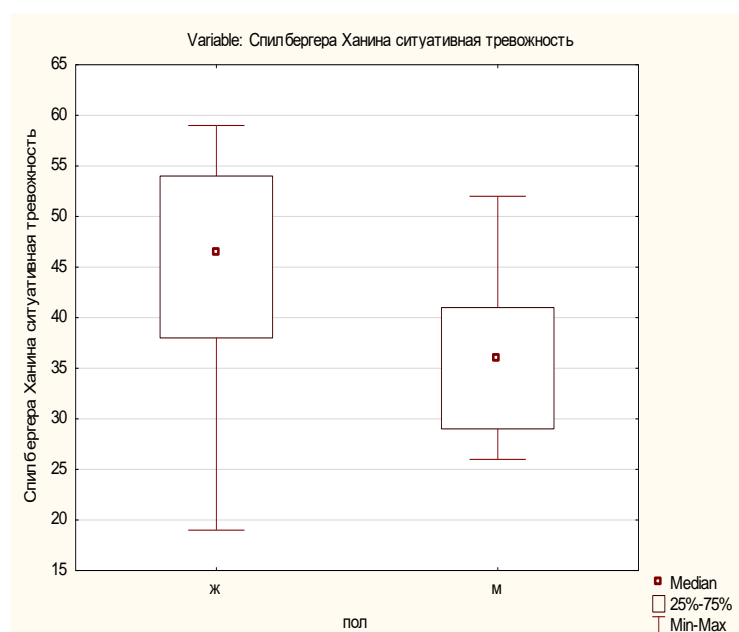


Рис 3.7 Диаграмма размаха шкалы Spielbergera Ханина ситуативная тревожность у мужчин и женщин.

Анализ показателей по факторам риска, возрасту и ИМТ пациентов не показал статистически значимых различий.

Таблица 3.2 Показатели эмоционального статуса у больных с ХИМ в зависимости от факторов риска

Шкалы	Пациенты с ХИМ I-II ст. (n=73)	АГ+ Атеросклероз (n=46)	АГ (n=13)	Атеросклероз (n=14)	Достоверность между группами по факторам риска P M-W
Шкала CES – D баллы	18,0[14,0-22,0]	20,0[14,5-23,5]	20,0[16,0-23,5]	14,0[12,0-17,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3=0,04* p M-W1-3=0,01*
Шкала тревоги Spielbergera-Ханина (реактивная тревога) баллы	45,0[36,0-53,0]	45,0[36,5-52,5]	46,5 [36,0-54,0]	41,0[35,0-46,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05

Шкала тревоги Спилбергера-Ханина (личностная тревога) баллы	46,0[40,0-52,0]	46,0[40,0-51,0]	47,0 [45,0-57,0]	44,0[35,0-50,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
---	-----------------	-----------------	------------------	-----------------	---

Таким образом, при анализе психоэмоциональной сферы уровень депрессии по шкале CES–D у пациентов с ХИМ не выявил статистических различий в сравнении с группой здоровых лиц. При внутригрупповом анализе по факторам сосудистого риска уровень депрессии был статистически выше у пациентов, имеющих АГ. Уровень как ситуативной, так и личностной тревожности у пациентов с ХИМ был достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом у женщин наблюдалась более высокая ситуативная тревожность, чем у мужчин.

3.3. Когнитивные нарушения больных с ХИМ

Исследование когнитивных функций у пациентов с ХИМ 1-2 ст. выявило статистически значимые различия по данным MMSE (26,0 [24,0-27,0], $p < 0,001$) по отношению к здоровым (29,0[28,0-29,0]) (Табл.3.3, рис.3.8). При этом анализ когнитивного домена продемонстрировал статистические отличия в виде нарушения аллопсихической ориентации, внимания и счёта, памяти и перцептивно – гностической сферы (Табл.3.3).

Таблица 3.3 Когнитивные функции у пациентов с ХИМ и группы контроля

Шкала, когнитивный домен		Пациенты с ХИМ I-II ст. до лечения (n=73)	Группа контроля(n=20)	p M-W
MMSE	Аллопсихическая ориентация	10[9,0-10,0]	10[10,0-10,0]	p M-W=0,01*
	Восприятие	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W>0,05
	Внимание и счёт	3,0[3,0-4,0]	4,0[4,0-5,0]	p M-W=0,00*

	Память	2,0[1,0-2,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,00*
	Перцептивно – гностическая сфера	8,0[7,0-8,0]	9,0[9,0-9,0]	p M-W=0,00*
	Общий балл	26,0[24,0- 27,0]	29[28-29]	p M-W=0,00*
М О С А	Оптико – пространственная деятельность	3,0[3,0-4,0]	5,0[5,0-5,0]	p M-W=0,00*
	Называние	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,03*
	Внимание и счёт	3,0[3,0-4,0]	5,0[4,0-6,0]	p M-W=0,00*
	Речь	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	p M-W>0,05
	Скорость слов за 1 минуту	1,0[0-1,0]	1,0[0-1,0]	p M-W>0,05
	Абстрактное мышление	2,0[1,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	p M-W=0,01*
	Отсроченное воспроизведение (память)	3,0[2,0-3,0]	5,0[4,0-5,0]	p M-W=0,00*
	Аллопсихическая ориентация	6,0[5,0-6,0]	6,0[6,0-6,0]	p M-W=0,02*
	Общий балл	23,0 [22,0- 24,0]	29[28-30]	p M-W=0,00*
F A B	Обобщение	2,0[2,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,00*
	Беглость речи	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	p M-W=0,01*
	Динамический праксис	2,0[2,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W=0,00*
	Простая реакция выбора	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W>0,05
	Усложненная реакция выбора	2,0[2,0-3,0]	3,0[2,0-3,0]	p M-W=0,02*
	Хватательные феномены	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W>0,05
	Общий балл	15,0[14,0- 15,0]	17,0[16,0- 18,0]	p M-W=0,00*

При ранжировании результатов у больных с ХИМ деменция умеренной степени наблюдалась у 2 пациентов (2,7%), лёгкой степени - у 12 пациентов (16,4%), преддементные умеренные когнитивные нарушения наблюдались у 59 пациентов (80,8%).

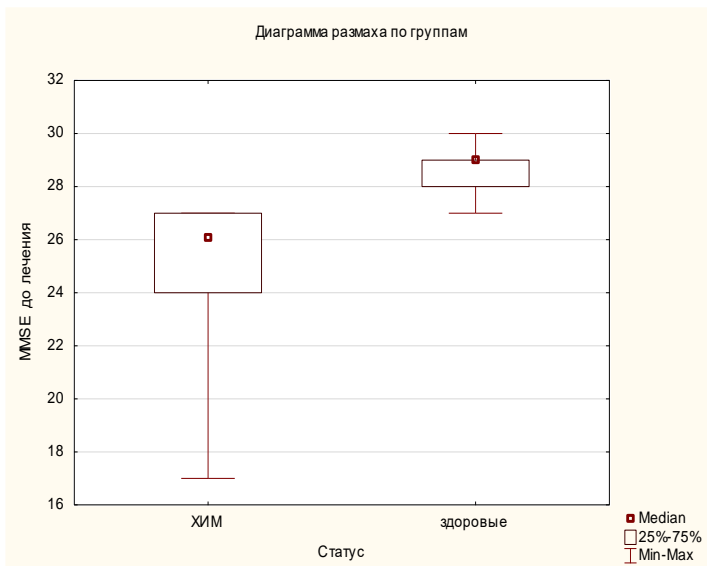


Рис. 3.8 Показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) у пациентов с ХИМ в сравнении с группой контроля.

Сравнение данных MMSE по полу, факторам риска, ИМТ не выявил статистически значимой зависимости.

При этом, сравнение MMSE по возрастным группам показало статистически более выраженный когнитивный дефицит у пациентов возрастной группы старше 70 лет (24,0[23,0-26,0] балла), по отношению к пациентам возрастной группы от 40-59 лет (26,0[24,5-27,0] балла p M-W=0,01), и к пациентам возрастной группы от 60-69 лет (26,0[24,0-27,0] балла p M-W=0,02) (рис.3.9).

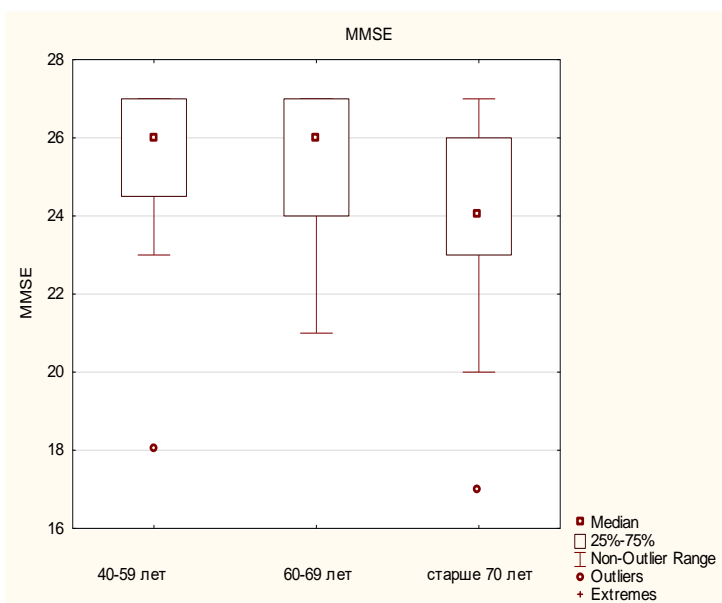


Рис. 3.9 Показатели краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) у пациентов с ХИМ в различных возрастных группах.

Исследование когнитивной функции по МоСА тесту у пациентов с ХИМ 1-2 ст. выявило статистически значимые различия (22,0[20,0-23,0], p M-W <0,001) по отношению к здоровым (28,0[27,0-29,0]) (рис.3.10). Анализ когнитивного домена в структуре МоСА теста продемонстрировал статистические отличия в оптико–пространственной деятельности, сфере внимания, назывании предметов, абстрактном мышлении, отсроченном воспроизведении слов (памяти), аллопсихической ориентации (табл.3.3). При этом у всех пациентов с ХИМ выявлены когнитивные нарушения (МоСА<26 баллов).

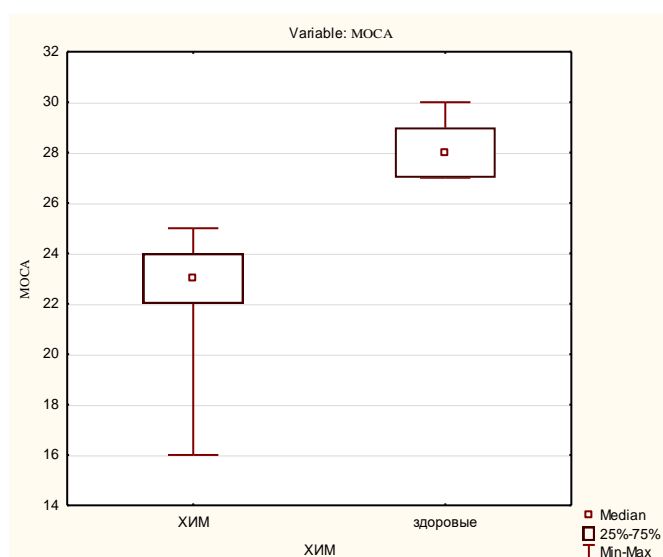


Рис. 3.10. Показатели Монреальской шкалы когнитивной оценки (МОСА) у пациентов с ХИМ в сравнении с группой контроля.

Анализ МоСА теста по полу у пациентов с ХИМ статистических отличий не выявил.

При анализе МоСА теста в зависимости от возраста выявлено, что у пациентов 3 возрастной группы (старше 70 лет) (22,0[20,0-23,0]) показатели когнитивной функции статистически ниже (p M-W=0,02), чем у пациентов 1 возрастной группы (40-59 лет) (23,0[22,0-24,0]) (рис 3.11).

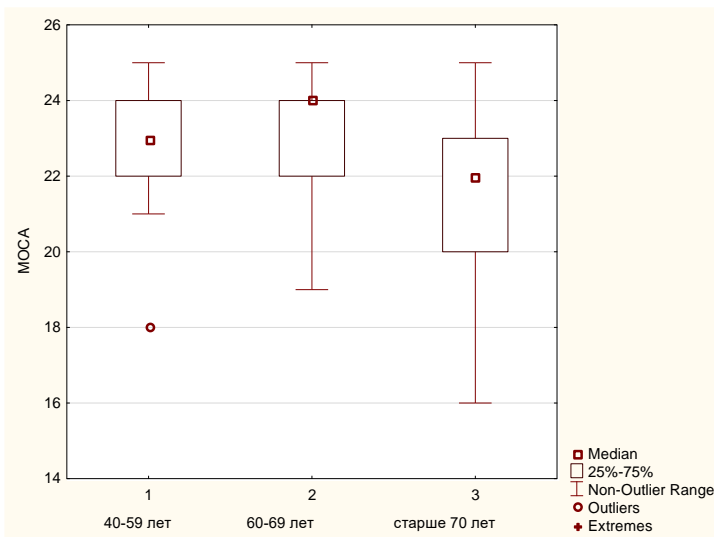


Рис. 3.11. Показатели Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) у пациентов с ХИМ в различных возрастных группах.

При сравнении данных MoCA теста у пациентов ХИМ с различными факторами риска выявлено, что пациенты, имеющие сочетание АГ с атеросклерозом (23,0[20,5-24,0]) имеют статистически более низкие показатели когнитивных функций (p M-W =0,004), чем пациенты, имеющие атеросклероз без признаков артериальной гипертензии (24,0[23,0-25,0]) (табл. 3.4, рис 3.12).

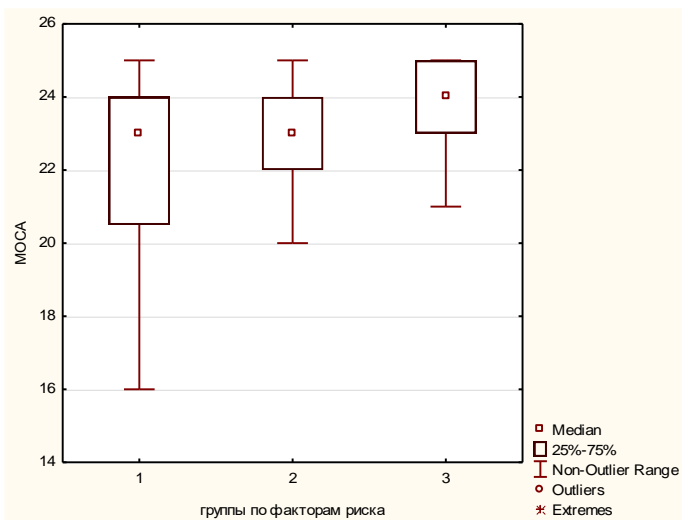


Рис. 3.12 Показатели Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA) у пациентов с ХИМ с различными факторами сосудистого риска.

По данным батареи лобной дисфункции так же выявлено снижение среднего показателя у пациентов с ХИМ (FAB – 15,0[14,0-15,0] балла) по отношению к группе здоровых лиц (17,0[16,0-18,0], p M-W <0,001) (рис 3.13). При этом

статистические отличия были выявлены при выполнении следующих заданий: обобщение, беглость речи, динамический праксис, усложненная реакция выбора (табл.3.3).

Согласно результатам тестирования признаки лобной деменции наблюдались у 4 пациентов (5,5%), умеренная лобная дисфункция - у 55 пациентов (75,3%), патологии лобной патологии не выявлено - у 14 пациентов (19,2%).

При анализе результатов в зависимости от пола, возраста, факторов сосудистого риска и ИМТ статистически значимой зависимости не выявлено.

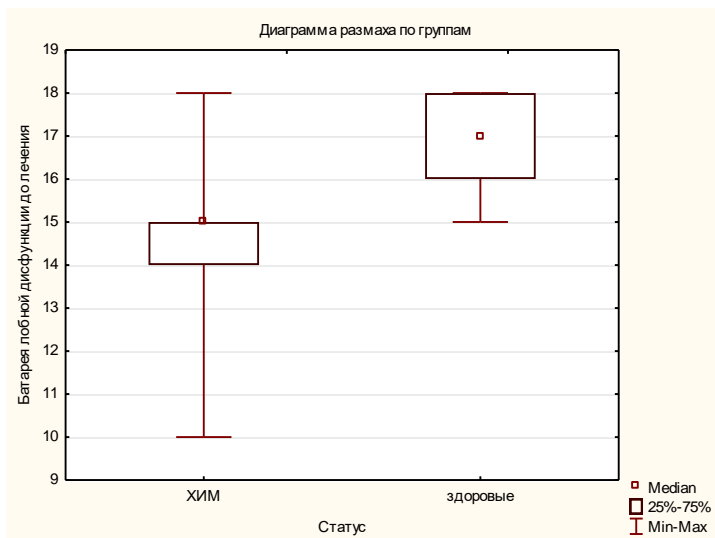


Рис 3.13 Показатели батареи лобной дисфункции у пациентов с ХИМ в сравнении с группой контроля (p M-W $<0,001$).

Таблица 3.4 Показатели когнитивного статуса у больных с ХИМ в зависимости от факторов сосудистого риска

Шкалы	Пациенты с ХИМ I-II ст. (n=73)	АГ+ Атеросклероз (n=46) 1 группа	АГ (n=13) 2 группа	Атеросклероз (n=14) 3 группа	Достоверность между группами по факторам риска P M-W
MMSE	26,0[24,0-27,0]	25,5[23,5-27,0]	26,0 [25,0-27,0]	27,0 [25,0-27,0]	p M-W1-2 $>0,05$ p M-W2-3 $>0,05$ p M-W1-3 $>0,05$
FAB	15,0[14,0-15,0]	15,0[14,0-15,0]	15,0[14,0-16,0]	15,0[14,0-15,0]	p M-W1-2 $>0,05$ p M-W2-3 $>0,05$ p M-W1-3 $>0,05$
МОСА	23,0 [22,0-24,0]	23,0[20,5-24,0]	23,0[22,0-24,0]	24,0[23,0-25,0]	p M-W1-2 $>0,05$ p M-W2-3 $>0,05$ p M-W1-3=0,004*

Таким образом, исследование когнитивных функций у пациентов с ХИМ определило нарушения когнитивной сферы по всем трем проведенным в исследовании шкалам (FAB, MMSE, MoCA) преимущественно в виде нарушения внимания, аллопсихической ориентации, абстрактного мышления, памяти, расстройства перцептивно-гностической сферы, оптико-пространственной деятельности. Когнитивные расстройства у обследованных пациентов усугублялись с возрастом и были более выражены у пациентов, имеющих сочетание атеросклероза с АГ.

3.4. Количественные содержание нейротрофических факторов в сыворотке крови пациентов с ХИМ до лечения

При исследовании количественного содержания нейротрофических факторов (мозгового нейротрофического фактора BDNF и цилиарного нейротрофического фактора CNTF) в сыворотке периферической крови до лечения у пациентов с ХИМ получены следующие результаты: количественное содержание BDNF в крови 3,45[2,30-4,75] нг/мл, что не отличалось от группы здоровых лиц 1,88[1,50-3,87] нг/мл. Содержание CNTF было 468,3[369,3-585,6] пг/мл, что статистически выше, чем у группы здоровых лиц 277,3[231,2-301,2] пг/мл (p M-W=0,03) (рис. 3.14).

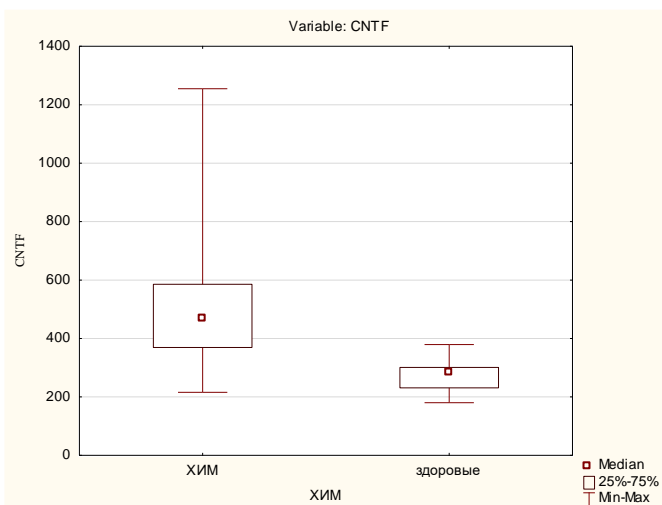


Рис.3.14 Показатели CNTF у пациентов с ХИМ в сравнении с группой контроля.

При сравнении уровня нейротрофических факторов по полу выявлено, что уровень BDNF у мужчин (2,00[0,91-3,25] нг/мл) был статистически значимо ниже, чем у женщин (3,66[2,40-5,20] нг/мл, $p_{M-W}=0,003$) (рис. 3.15). Уровень CNTF статистически значимого отличия не имеет.

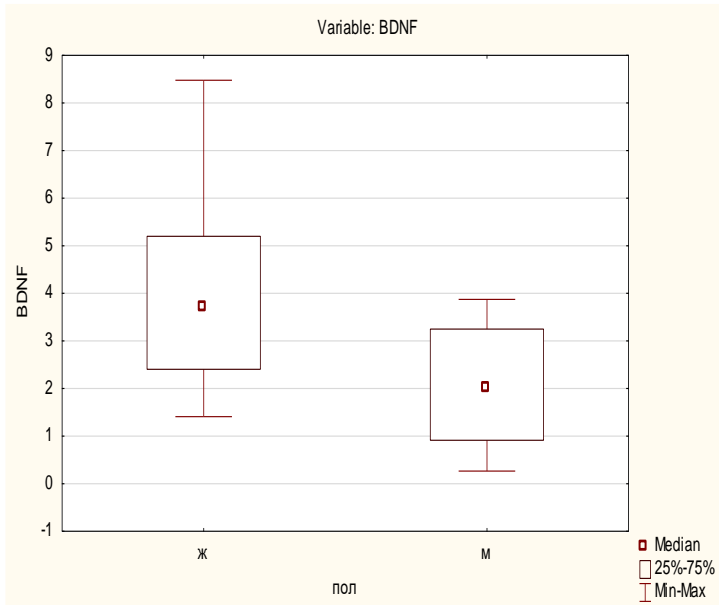


Рис.3.15 Показатели BDNF у пациентов с ХИМ в зависимости от пола.

При сравнении уровня нейротрофинов у разных возрастных групп выявлено, что уровень CNTF значимо выше в возрастной группе старше 70 лет CNTF= 684,6[569,8-963,1] пг/мл, чем в группе пациентов от 40-59 лет CNTF= 431,6[330,2-534,4] пг/мл $p_{M-W}=0,002$ и группе пациентов от 60 до 69 лет CNTF= 457,0[359,7-548,8] пг/мл $p_{M-W}=0,004$ (рис. 3.16). Уровень BDNF у пациентов различных групп возрастов статистически значимых отличий не имеет.

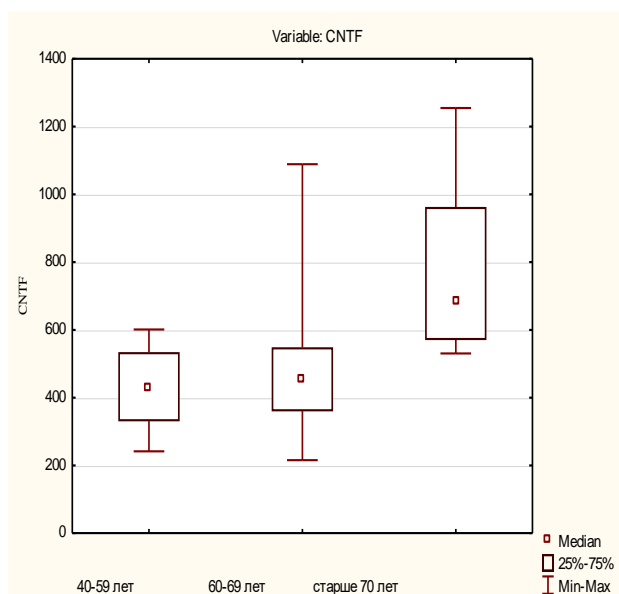


Рис.3.16 Показатели CNTF у пациентов с ХИМ в различных возрастных группах

При анализе количественного содержания нейротрофинов у пациентов с деменцией и УКР, с наличием депрессии и без, с различными видами тревожности статистически значимой разницы не получено.

При сравнении содержания нейротрофических факторов в крови по группам сосудистого риска выявлено, что количество BDNF в периферической крови достоверно ниже у пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза БЦА без признаков артериальной гипертензии (3 группа по ФР, BDNF=2,33[1,44-3,62] нг/мл), по сравнению с пациентами, имеющими признаки артериальной гипертензии в сочетании с атеросклеротическим поражением БЦА (1 группа по ФР, BDNF=3,79[2,67-5,41] нг/мл, p M-W 0,004). Статистически значимых результатов у пациентов 2 группы по ФР (BDNF= 3,45[2,34-3,97] нг/мл) с пациентами 2 и 3 групп не выявлено (рис.3.17).

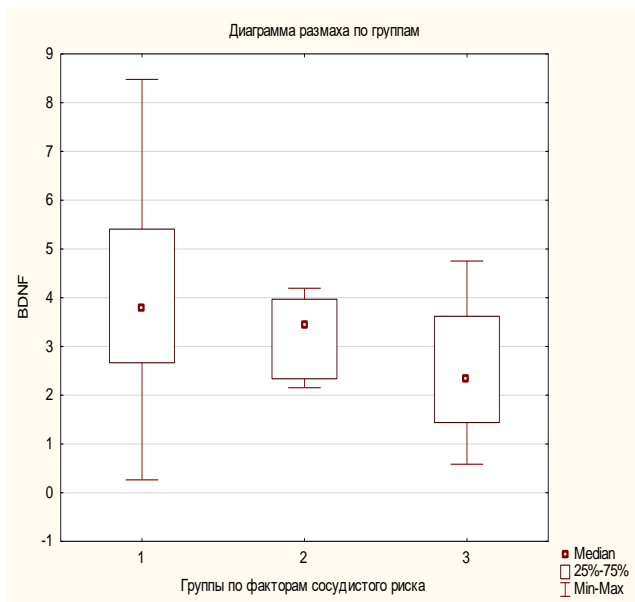


Рис.3.17. Показатели BDNF у пациентов с ХИМ в зависимости от факторов сосудистого риска.

Сравнение нейротрофических факторов BDNF и CNTF у пациентов с различным ИМТ выявило, что количественное содержание CNTF в периферической крови статистически выше у пациентов с ожирением (3 группа по ИМТ) 529,5[438,8-585,6] пг/мл, нежели у пациентов с нормальным весом 330,2[241,5-374,2] пг/мл (p M-W =0,04), (рис.3.18). Статистических различий BDNF не получено.

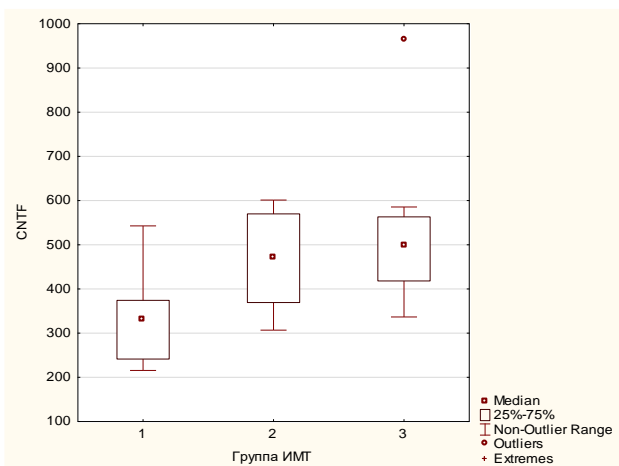


Рис.3.18 Показатели CNTF у пациентов с ХИМ в зависимости от ИМТ.

Таким образом, исследование концентрации BDNF в периферической крови у пациентов с ХИМ не выявило статистических различий с группой контроля. При

внутригрупповом анализе определено, что у мужчин уровень BDNF статистически ниже, чем у женщин. У пациентов, имеющих фактор сосудистого риска – атеросклероз брахиоцефальных артерий, наблюдается более низкое содержание BDNF.

Содержание CNTF у пациентов с ХИМ статистически выше, чем у группы здоровых лиц. Уровень CNTF значимо выше в возрастной группе старше 70 лет CNTF, у пациентов с ожирением (3 группа по ИМТ).

3.5. Исследование вегетативной нервной системы

Для исследования ВНС проводилось тестирование по вопроснику Вейна А.М., для объективизации определялся вегетативный индекс Кердо (ВИК).

Вопросник вегетативных измерений А.М. Вейна продемонстрировал наличие СВД у 67 пациентов (91,8%). У 6 пациентов (8,2%) тест продемонстрировал нормальные значения – менее 15 баллов. При сравнении с группой контроля (9,0[4,0-24,0]) выявлено, что у пациентов с ХИМ (32,5[23,0-41,0]) статистически выше (p -M-W = 0,000) уровень вегетативной дисфункции (рис. 3.19).

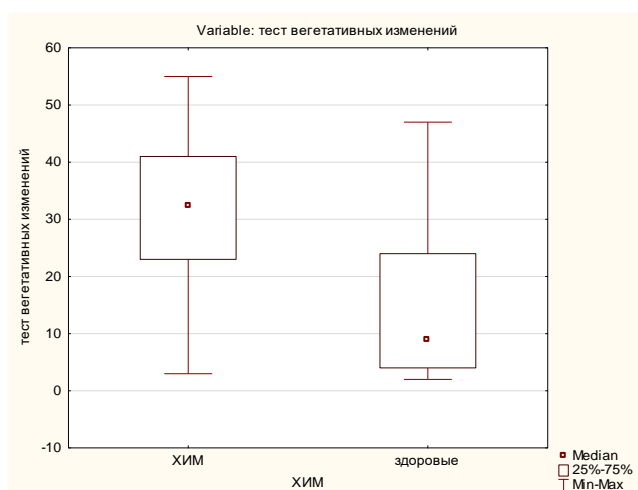


Рис. 3.19 Сравнение данных тестирования по вопроснику А.М. Вейна пациентов группы контроля с пациентами ХИМ.

Внутригрупповой анализ пациентов с ХИМ по полу, возрастным группам факторам риска (табл.3.5.) ИМТ не выявил по результатам вопросника А.М. Вейна статистических отличий.

По данным ВИК у 11 (15%) пациентов выявлено преобладание парасимпатического тонуса ВНС (ВИК < -15), у 47 пациентов (64%) уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний (ВИК от -15 до +15), у 15 (21%) пациентов преобладает симпатический тонус ВНС (ВИК >15). Анализ ВИК пациентов с ХИМ по половому признаку статистически значимых изменений не показал. Рассмотрение ВИК в разных возрастных группах выявило статистические различия между пациентами 1 возрастной группы (6,0[-6,7-18,0]) и пациентами 3 группы (-11,1[-28,6-6,7], $p_{M-W}=0,04$). При этом статистически значимых различий у пациентов 2 возрастной группы (-0,6[-5,8-5,2,0]) как с пациентами 1, так и 3 возрастной группы не получено (рис.3.20).

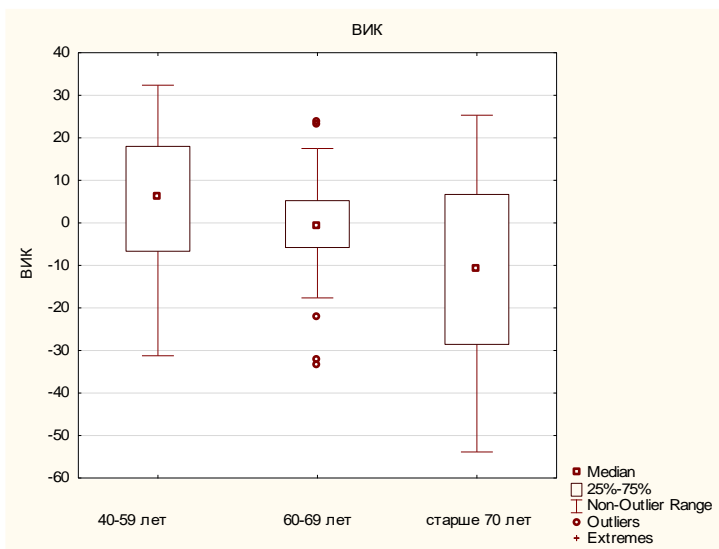


Рис. 3.20 Показатели ВИК у пациентов разных возрастных групп.

Анализ индекса Кердо пациентов с различными факторами риска выявил, что статистические различия ($p_{M-W}=0,007$) имеются между пациентами 1-ой (-2,8[-14,0-4,1]) и 3-й (8,5[-2,7-20,2]) групп (рис 3.21) (Табл. 3.5).

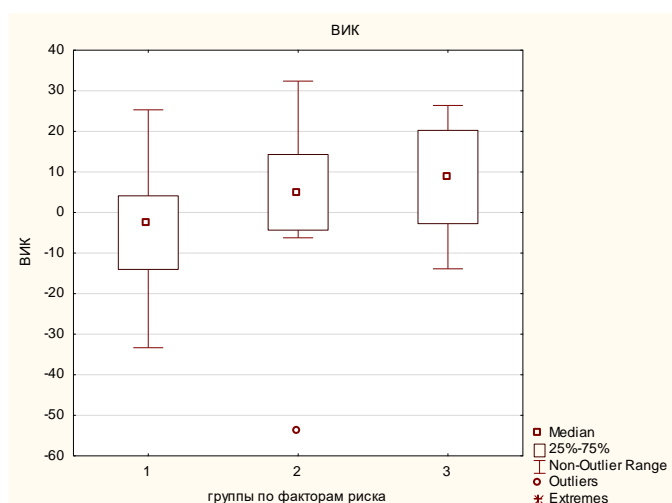


Рис 3.21 Показатели ВИК у пациентов с различными факторами риска.

Таблица 3.5 Значение ВИК, Опросника А.М. Вейна у пациентов с ХИМ имеющие различные факторы риска

Показатель	Группа 1 N=46	Группа 2 N=13	Группа 3 N=14	Все пациенты с ХИМ N=73	р М-W
Вопросник вегетативных изменений А.М Вейна	33,0[23,0-41,0]	33,0 [29,0-45,0]	28,0[21,0-36,0]	32,5[23,0-41,0]	р М-W1-2>0,05 р М-W2-3>0,05 р М-W1-3>0,05
Вегетативный индекс Кердо (ВИК)	-2,8[-14,0-4,1]	4,5[-4,3-14,3]	8,5[-2,7-20,2]	-0,6[-12,5-10,0]	р М-W1-2>0,05 р М-W2-3>0,05 р М-W1-3=0,007*

Таким образом, тестирование пациентов с ХИМ по самоопроснику А.М. Вейна выявило статистически более высокий уровень вегетативной дисфункции по сравнению с группой здоровых. По данным ВИК у пациентов с АГ выявлено преобладание симпатического тонуса.

3.6 Показатели холтеровского мониторинга ЭКГ и АД у пациентов с ХИМ до лечения

ХМ ЭКГ и АД у пациентов с ХИМ до лечения было проведено у 54 человек.

Средние значения показателей ХМ ЭКГ и АД представлены в таблице 3.6

Таблица 3.6 Значение ХМ ЭКГ у пациентов с ХИМ с различными факторами риска

Значения	Группа 1 n=32	Группа 2 n=10	Группа 3 n=12	Все пациенты с ХИМ n 54	p M-W
ЧСС средняя день (уд. в мин.)	78,5 [72,5- 85]	81,5[76,0- 83,0]	80[75,5- 83,5]	79,5[74,0- 84,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ЧСС средняя ночь (уд. в мин.)	61,0[58 ,0-67,5]	63,5[58- 69]	61,0[56, 5-64,0]	62,0[58,0- 67,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ЧСС максимум днём(уд.в мин.)	116,0[1 08,5- 127,5]	123,0[115 ,0-125,0]	129,5[12 4,5- 136,0]	122,0[110- 128]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ЧСС максимум ночь (уд. в мин.)	89,5[81 ,0-98,0]	97,0[80,0- 100,0]	88,5[82, 0-93,5]	91,0[81,0- 97,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
САД среднее день (мм.рт.ст.)	136,0[1 28,0- 148,0]	128,5[124 ,0-140,0]	117,0[11 2,5- 122,5]	130,0[122,0- 141,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
САД среднее ночь (мм.рт.ст.)	124,0[1 28,0- 148,0]	118,0[111, 0-133,0]	99,5[95, 0-108,0]	120,0[106,0- 131,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,04*
САД максимум день (мм.рт.ст.)	159,5[1 47,5- 174,5]	157,5[139 ,0-177,0]	140,0[12 4,0- 149,0]	157,0[139,0- 174,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
САД максимум ночь (мм.рт.ст.)	144,0[1 33,0- 156,0]	133,5[124 ,0-154,0]	117,5[11 0,0- 130,5]	135,0[123,0- 149,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
САД индекс гипертензии	36,0[11	18[0-35]	2,0[1,0-	23,0[6,0-	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05

день (%)	,0-65,0]		7,0]	50,0]	p M-W1-3>0,05
САД индекс гипертензии ночь (%)	46,0[19,0-95,0]	18,0[0-35,0]	0[0-2,0]	42,0[6,5-82,5]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
Ночное снижение САД (%)	11,0[5,0-18,0]	10,5[3,0-17,0]	13,5[7,0-15,5]	12,0[5,0-17,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
Циркадный индекс (%)	126,0[119,0-133,0]	126,0[121,0-136,0]	131,0[126,0-136,5]	127,0[122-134]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД среднее день (мм.рт.ст.)	79,0[73,0-85,0]	77,0[75,0-80,0]	67,0[56,0-68,0]	68,0[56-74]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД среднее ночь (мм.рт.ст.)	79,0[73-85]	67,0[57,0-70,0]	57,0[56,0-68,0]	76,0[67,0-82,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД максимум день (мм.рт.ст.)	101,0[88,0-108,0]	95,5[87,0-98,0]	84,0[75,0-95,0]	95,0[84,5-103,5]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД максимум ночь (мм.рт.ст.)	82,0[73,0-94,0]	81,0[73,0-88,0]	71,0[66,0-84,0]	81,0[70,0-89,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД индекс гипертензии день (мм.рт.ст.)	11,0[3,0-30,0]	46,0[9,0-74,0]	4,0[0-10]	8,0[0-19,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ДАД индекс гипертензии ночь (мм.рт.ст.)	2,0[0-12,0]	5,0[0-8]	0[0-2,0]	1,0[0-12,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
Ночное снижение ДАД (%)	14,0[9,0-23,0]	15,0[10,0-20,0]	17,0[15,0-22,0]	16,0[10,0-22,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ПАД среднее день (мм.рт.ст.)	59,0[49,5-66,5]	58,0[50,0-60,0]	45,0[41,5-47,5]	53,0[45,0-61,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ПАД среднее					p M-W1-2>0,05

ночь (мм.рт.ст.)	55,0[47,0-66,0]	54,0[47,0-60,0]	42,0[39,5-43,0]	52,0[42,0-61,0]	p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
ПАД (24) (мм.рт.ст.)	56,0[48,0-68,0]	56,5[48,0-60,0]	42,0[40,5-44,5]	51,0[43,0-61,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,01*

При этом статистически значимые различия по полу были выявлены по показателям:

1) ДАД среднее дневное у мужчин составило 87,5[79,5-98,5] мм.рт.ст., у женщин 74,5[67,0-80,5] мм.рт.ст. (p M-W = 0,02) (рис 3.22).

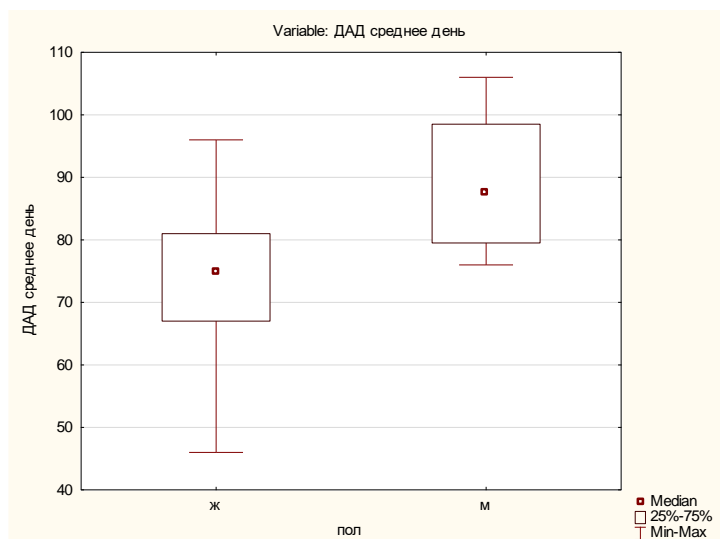


Рис 3.22 Показатели ДАД среднего день у пациентов мужского и женского пола.

2) ДАД максимум дневное у мужчин составило 110,5[100,5-149,5] мм.рт.ст., у женщин 91,0[81,5-101,0] мм.рт.ст. (p M-W = 0,02) (рис.3.23).

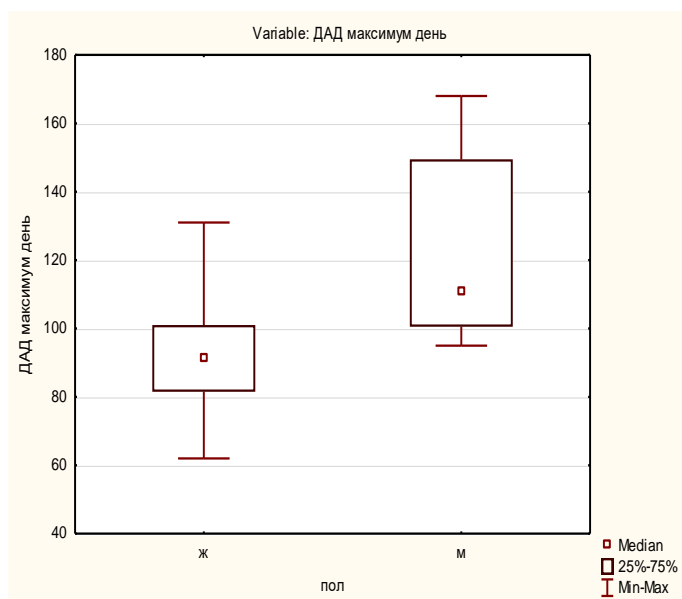


Рис 3.23 Показатели ДАД максимум день у пациентов мужского и женского пола.

3) Ночное снижение САД у мужчин составило 17,0[14,0-23,5]%, у женщин – 11,0[5,0-15,0]% (р М-W = 0,01) (рис.3.24).

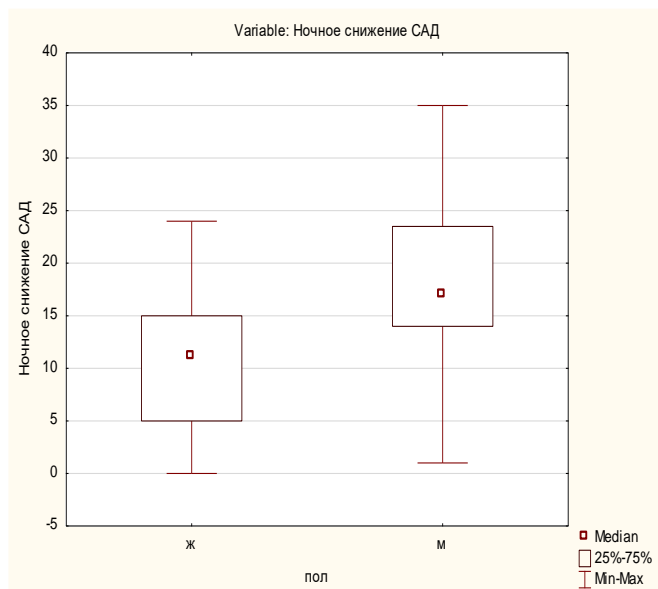


Рис 3.24 Ночное снижение САД у пациентов мужского и женского пола.

Статистически значимые различия по возрасту были выявлены по следующим показателям:

Ночное снижение САД было более выражено у пациентов 60-69 лет и составило 12,5 [6,5-16,5]%, у 3 группы (старше 70 лет) - 3,5 [2,0-5,0]% (р М-В = 0,04) (рис. 3.25).

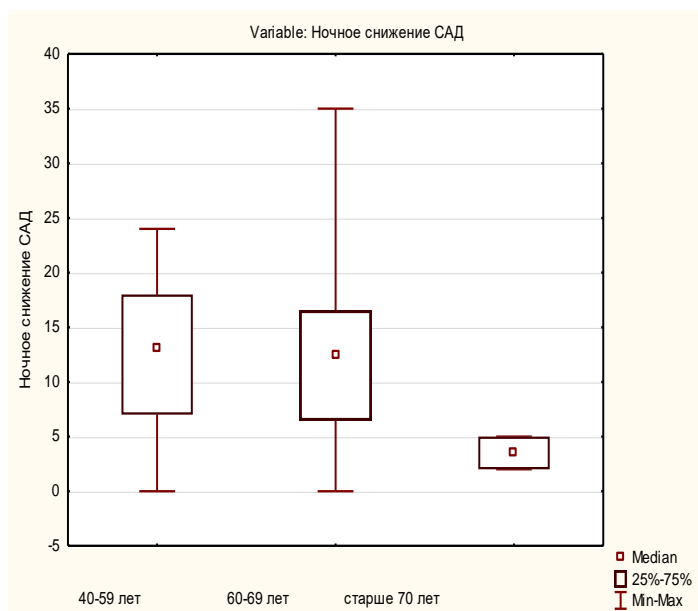


Рис 3.25 Ночное снижение САД у пациентов разных возрастных групп.

Между пациентами 1 (от 40 до 59 лет) и 3 (старше 70 лет) возрастных групп статистически значимые различия были выявлены:

ночное снижение САД у пациентов 40-59 лет составило 13,0[7,0-18,0] %, в то же время у пациентов старше 70 лет оно было менее выраженное и составило 3,5[2,0-5,0]% (р М-В = 0,02)(рис 3.25). ПАД среднее за день у 3 возрастной группы было выше и составило 59,0[53,0-66,0] мм.рт.ст.(р М-В = 0,02), чем у пациентов 1 возрастной группы 50,0[44,0-54,0]мм.рт.ст.)(рис.3.26)

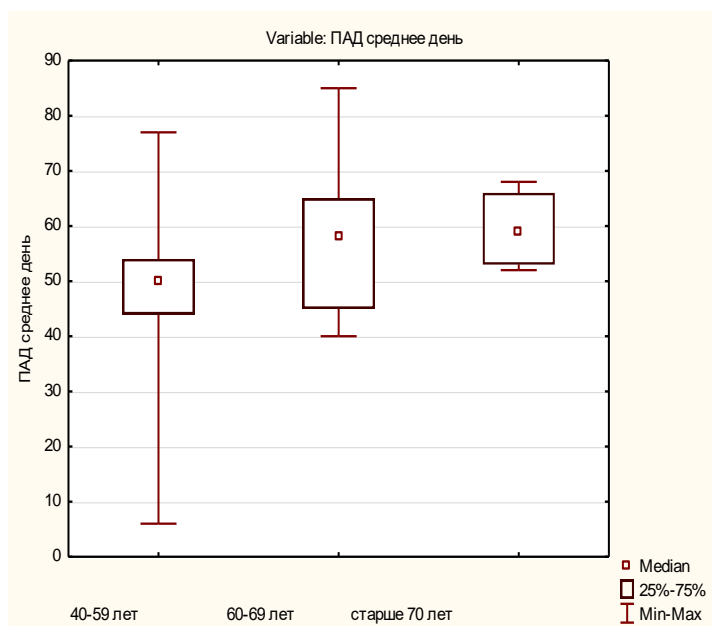


Рис 3.26. ПАД среднее день у пациентов разных возрастных групп.

Суточное среднее ПАД у больных 3 возрастной группы было выше 58,5[57,0-68,0] мм.рт.ст, чем в 1 группе 47,0[42,0-53,0] мм.рт.ст., p M-W = 0,004) (рис. 3.27).

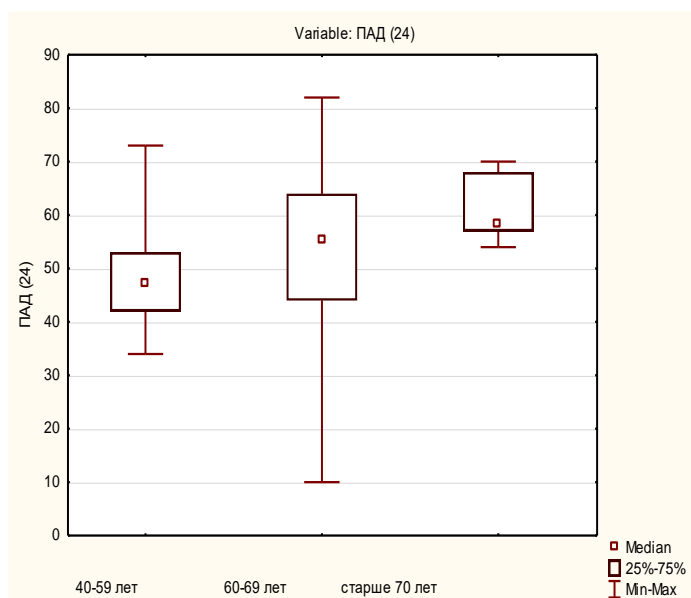


Рис 3.27. ПАД 24 у пациентов разных возрастных групп.

ЧСС днём максимальная у пациентов 1 возрастной группы составила 127,0[121,0-132,0] уд. в мин, что отличается от показателя пациентов старше 70 лет 107,5[104,0-113,0] уд.в мин., p M-W = 0,02 (рис.3.28).

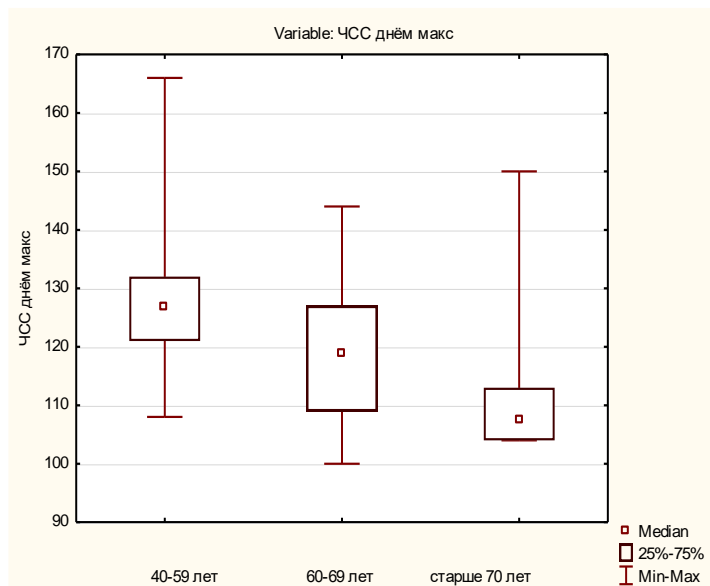


Рис 3.28 ЧСС максимум день у пациентов разных возрастных групп.

При анализе показателей ХМ ЭКГ и АД по факторам сосудистого риска выявлены статистические различия по следующим показателям: ПАД суточное у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и атеросклероза (1 группа по ФР) составило 56,0[48,0-68,0] мм.рт.ст., что выше, чем у пациентов с атеросклерозом БЦА без признаков артериальной гипертензии (3 группа) 42,0[40,5-44,5] мм.рт.ст., p M-W = 0,01)(табл.3.6,рис 3.29)

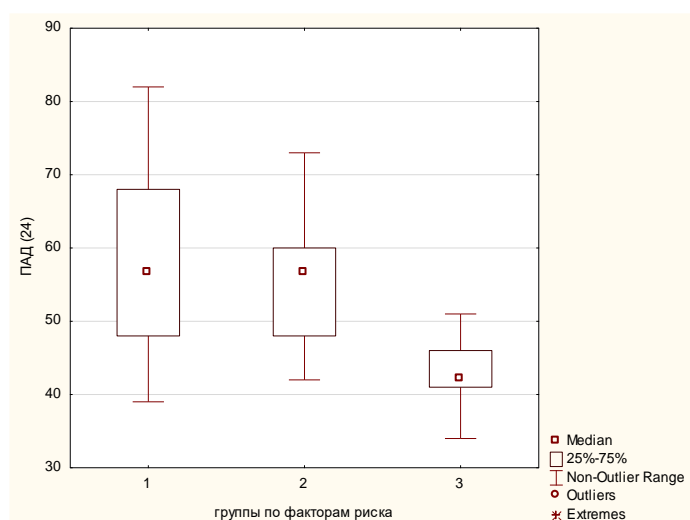


Рис 3.29 ПАД 24 у пациентов с различными факторами сосудистого риска.

САД среднее за ночь у пациентов 1 группы по ФР составило 124,0[128,0-148,0] мм.рт.ст., что достоверно выше, чем у пациентов 3 группы по ФР 99,5[95,0-108,0] мм.рт.ст. (p M-W = 0,04) (табл.3.6, рис 3.30).

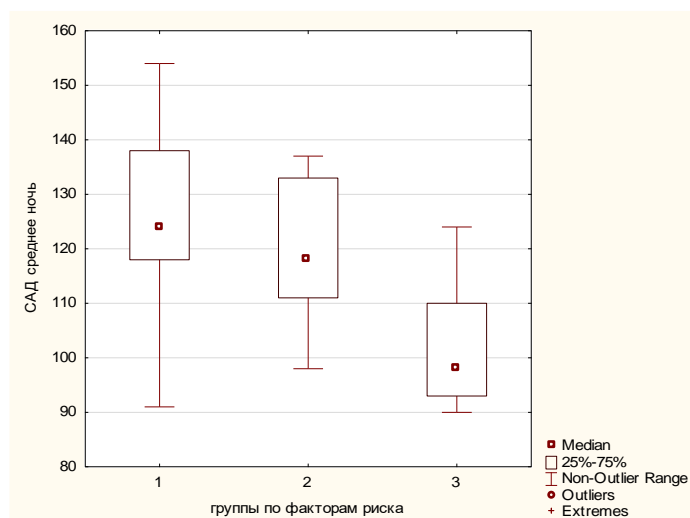


Рис 3.30 САД среднее ночь у пациентов с различными факторами сосудистого риска.

Анализ данных ХМ ЭКГ и АД по ИМТ выявил статистическую разницу между максимальными показателями систолического (p M-W=0,03) и диастолического давления (p M-W=0,03) в ночные часы у пациентов 1-й группы (с нормальной массой тела) 125,5[117,5-141,0]/68,5[62,5-83,5]мм.рт.ст) по сравнению с пациентами

3 группы по ИМТ (с ожирением) (144,5[137,0-153,0]/86,0[70,0-92,0]мм.рт.ст.) (р М-
W=0,03) (рис.3.31).

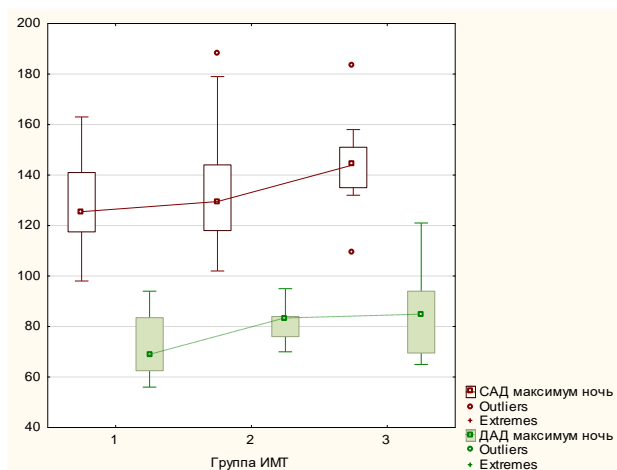


Рис 3.31 САД и ДАД максимальное ночью у пациентов с различными ИМТ.

По показателю ПАД выявлены различия между пациентами 2 и 3 групп: у пациентов 3 группы (с ожирением) было существенно выше (р М-W =0,009) ПАД среднее за день 59,5[51,0-68,0] мм.рт.ст. и среднее за ночь 54,0[50,0-70,0] мм.рт.ст, (р М-W =0,02). При этом у пациентов 2 группы (с избыточной масса тела) ПАД среднее за день составляло 46,0[42,0-52,0] мм.рт.ст. и среднее за ночь 45,0[38,5-49,0] мм.рт.ст. (рис. 3.32).

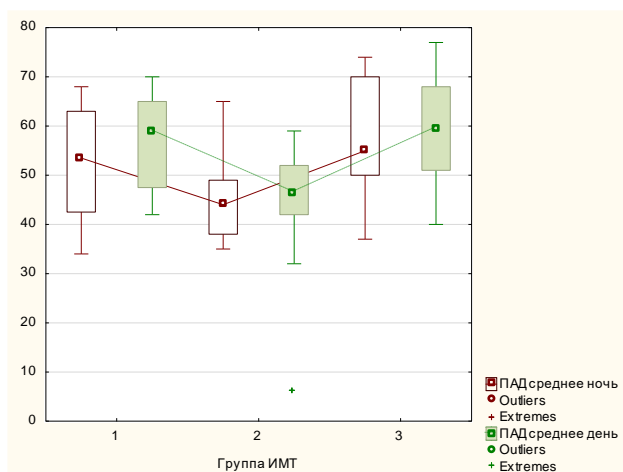


Рис 3.32 ПАД среднее днём и ночью у пациентов с различным ИМТ.

Соответственно по суточному ПАД так же выявлена статистическая разница (p M-W=0,01) между пациентами 2-й (42,5[41,0-48,0]мм.рт.ст.) и 3-й групп (55,5[49,5-70,0]мм.рт.ст.) (рис. 3.33).

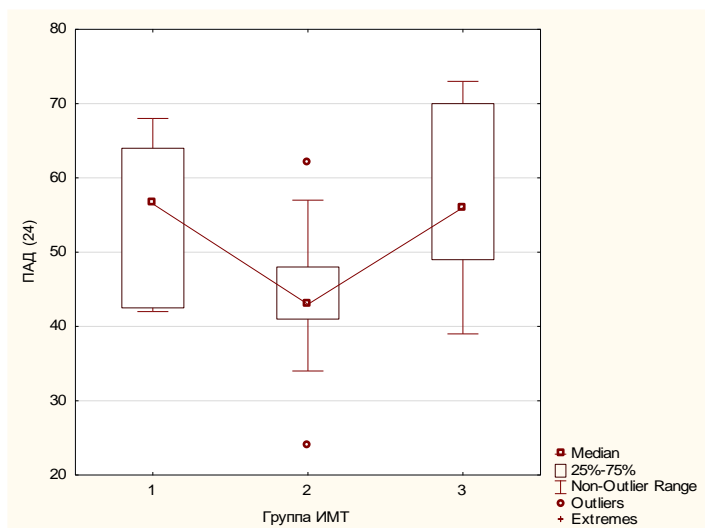


Рис 3.33. ПАД (24) у пациентов с различным ИМТ.

Таким образом, анализ ХМ ЭКГ и АД по половому признаку выявил, что у мужчин ДАД среднее и максимальное дневное статистически выше, чем у женщин. Ночное снижение АД (суточный индекс) так же был выше у мужчин, при этом как у мужчин, так и у женщин средние данные были приближены к норме.

По возрастному признаку исследование ХМ ЭКГ и АД показало, что суточный индекс у пациентов в возрастной группе старше 70 лет был наименьшим и по типу кривой АД соответствовал нон-диперу (недостаточное снижение АД ночью), что имело статистические отличия как с пациентами в возрасте от 40 до 59 лет (p M-W = 0,02) (по типу кривой АД дипперы), так и с пациентами группы 60-69 лет (p M-W = 0,04) (по типу кривой АД дипперы).

ПАД как среднее за день, так и среднесуточное у пациентов 3 возрастной группы превышало пределы нормы и было статистически выше, чем у пациентов 1 возрастной группы (значение приближены к норме) (p M-W = 0,02 и p M-W = 0,004 соответственно).

По наличию факторов риска исследование ЭКГ и АД показало, что у пациентов имеющих сочетание АГ с атеросклерозом (1 группа по ФР) имели статистически более высокое ПАД p M-W = 0,01 и САД среднее за ночь (p M-W = 0,04) по сравнению с пациентами 3 группы по ФР (имеющих атеросклероз БЦА без признаков АГ).

Анализ данных ХМ ЭКГ и АД по ИМТ выявил статистическую разницу между максимальными показателями систолического (p M-W=0,03) и диастолического давления (p M-W=0,03) в ночные часы у пациентов 1-й группы (с нормальной массой тела) по сравнению с пациентами 3 группы (с ожирением).

По показателю ПАД среднее за день и среднее за ночь выявлены различия между пациентами 2 и 3 групп: у пациентов 3 группы (с ожирением) ПАД было существенно выше (p M-W = 0,009 и p M-W = 0,02 соответственно), превышало нормальные значения, при этом значении ПАД у пациентов 3 группы были приближены к норме.

3.7 Показатели дуплексного сканирования БЦА у пациентов с ХИМ до лечения

При ДС БЦА у больных ХИМ преобладали указания на: двустороннее поражение артерий 64,2%, повышение эхогенности комплекса интима медиа 71,4%, утолщение комплекса интима медиа 78,6%, признаки стенозирующего атеросклероза экстракраниальных артерий 42,8 %, гомогенной 33,9% или гетерогенной 8,9% бляшки, извитость сонных артерий 35,7% и/или непрямолинейность хода позвоночных артерий 69,6%, гипоплазии 19,6% или малого диаметра одной из позвоночных артерий 39,2% (Табл.3.6).

Таблица 3.7 Данные Дуплексного сканирования БЦА у пациентов с ХИМ

Данные ДС БЦА	Пациенты с ХИМ	
	Абс . (%) N =56	
Повышение «эхогенности комплекса интима-медиа» (внутренняя оболочка – средняя оболочка) сонных артерий	40	71,4%
Утолщение комплекса «интима-медиа» (внутренняя оболочка – средняя оболочка) сонных артерий	44	78,6%
Двустороннее поражение сонных артерий	36	64,2%
Извитость ВСА с локальным поражением кровотока	20	35,7%
Признаки пристеночного тромбообразования в ВСА	13	23,2%
Признаки стенозирующего атеросклероза	24	42,8%
Гомогенная атеросклеротическая бляшка	19	33,9%
Гетерогенная атеросклеротическая бляшка	5	8,9%
Непрямолинейность хода ПА в позвоночном канале	39	69,6%
Гипоплазия ПА	11	19,6%
Малый диаметр одной из ПА	22	39,2%

ДС БЦА проведено у 56 пациентов с ХИМ данные представлены в таблице 3.7

При анализе показателей ДС БЦА по полу выявлено, что у мужчин статистически увеличена КИМ ОСА S 1,0[0,8-1,1] мм по сравнению с женщинами 0,8[0,7-0,95] мм (р М-W=0,03). Диаметр ВСА слева был статистически выше у женщин (5,7[5,0-6,0]мм), чем у мужчин 4,5[4,5-5,4]мм (р М-W=0,01). При этом с двух сторон скорость пиковая и скорость диастолическая ВСА у мужчин статистически ниже, чем у женщин (скорость пиковая слева у мужчин 37,8[37,5-

39,4] см/с, у женщин 43,9[38,2-48,6] см/с (р М-W=0,000), скорость пиковая справа у мужчин 35,1[33,9-35,9] см/с, у женщин 42,3[38,2-45,4] с (р М-W=0,000) (рис.3.34).

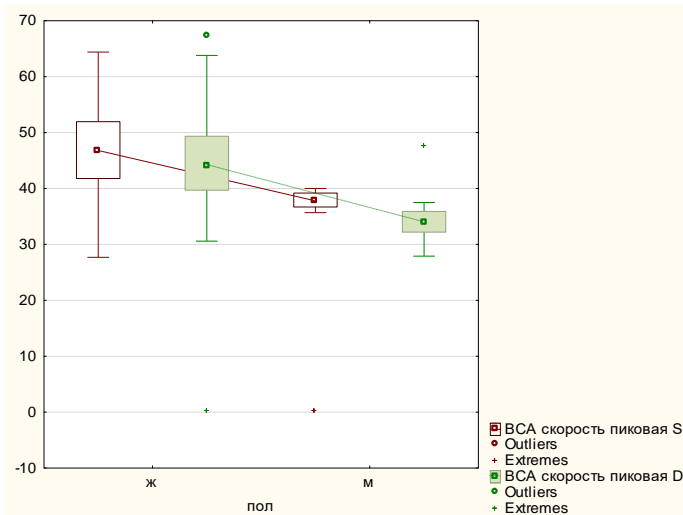


Рис.3.34 Пиковая скорость ВСА справа и слева у пациентов разного пола.

Скорость диастолическая слева у мужчин 16,4[14,7-16,6], у женщин 19,6[16,1-22,2]см/с р М-W=0,000. Скорость диастолическая справа у мужчин 17,2[12,7-17,9] см/с у женщин 18,8[17,8-20,9] см/с (р М-W=0,006) (рис. 3.35).

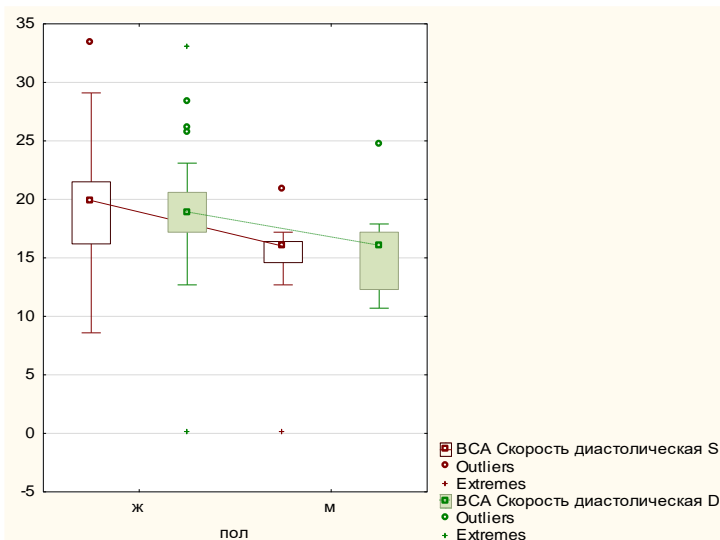


Рис.3.35. Диастолическая скорость ВСА справа и слева у пациентов разного пола.

Так же нами обнаружено у мужчин увеличение диаметра НСА справа до 4,1[4,0-4,5]мм и диаметра ПА слева 3,9[3,8-4,3]мм по сравнению с женщинами (3,85[3,5-4,4]мм, р М-W=0,02 и 3,4[3,0-3,8], р М-W=0,000) соответственно.

Таблица 3.8 Показатели дуплексного сканирования БЦА у пациентов с ХИМ в разных возрастных группах

Показатель	1 возрастная группа	2 возрастная группа	3 возрастная группа	Пациенты с ХИМ	p M-W
КИМ ОСА S (мм.)	0,8[0,6-0,9]	0,8 [0,7-1,0]	1,0 [0,9-1,1]	0,8 [0,7-1,0]	p M-W 1-2 = 0,02* p M-W 1-3 = 0,036* p M-W 2-3 >0,05
КИМ ОСА D (мм.)	0,7[0,6-0,9]	0,88 [0,85-0,9]	1,1[0,9-1,2]	0,9 [0,7-0,9]	p M-W 1-2 = 0,01* p M-W 1-3 = 0,002* p M-W 2-3 >0,05
ОСА диаметр S (мм.)	5,3[5,1-5,6]	5,5 [5,1-5,8]	5,6 [5,5-6,0]	5,4 [5,1-5,7]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ОСА диаметр D (мм.)	5,3[5,2-5,6]	5,4 [5,2-5,8]	5,7 [5,5-5,9]	5,4 [5,2-5,8]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ОСА скорость пиковая S (см/с)	49,5[46,2-53,9]	48,4 [40,4-51,5]	43,6 [34,3-46,6]	46,8 [42,1-54,1]	p M-W 1-2 >0,02* p M-W 1-3 = 0,02* p M-W 2-3 >0,05
ОСА скорость пиковая D (см/с)	48,5[45,3-52,8]	44,4 [38,5-48,2]	37,9 [32,4-41,7]	45,0 [39,4-48,9]	p M-W 1-2 = 0,037* p M-W 1-3 = 0,007* p M-W 2-3 >0,05

ОСА скорость диастолическая S (см/с)	17,75[17,0-18,7]	13,5 [11,3-16,0]	10,45 [8,6-12,89]	15,3 [11,5-18,1]	p M-W 1-2 = 0,005* p M-W 1-3 = 0,001* p M-W 2-3 >0,05
ОСА скорость диастолическая D (см/с)	16,45[15,4-17,9]	13,5 [11,3-14,8]	10,4 [10,1-11,7]	14,1 [11,3-16,4]	p M-W 1-2 = 0,009* p M-W 1-3 = 0,001* p M-W 2-3 >0,05
КИМ ВСА S (мм.)	0,8[0,7-0,8]	0,8 [0,8-1,0]	1,0 [0,9-1,1]	0,8 [0,8-1,0]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 = 0,030* p M-W 2-3 >0,05
КИМ ВСА D (мм.)	0,8[0,7-0,95]	0,8 [0,7-1,0]	1,0 [0,9-1,1]	0,9 [0,8-1,0]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,04* p M-W 2-3 >0,05
ВСА диаметр S (мм.)	5,5[4,6-6,0]	5,6 [4,4-5,8]	6,05 [6,00-6,50]	5,7[4,6-6,0]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 = 0,05
ВСА диаметр D (мм.)	5,8[5,0-6,6]	5,1 [4,1-5,8]	5,5 [4,9-5,9]	5,4 [4,7-5,9]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ВСА скорость пиковая S (см/с)	41,4[36,7-46,2]	42,2 [37,8-47,2]	42,4 [36,5-53,4]	42,2 [37,5-47,2]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05

ВСА скорость пиковая D (см/с)	41,45[37,5-46,6]	39,6 [35,5-45,4]	42,45 [39,8-44,1]	41,0 [39,5-45,4]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ВСА скорость диастолическая S (см/с)	20,8 [16,0-26,6]	16,6 [15,6-20,1]	16,3 [9,2-18,3]	17,6 [15,8-20,9]	p M-W 1-2 =0,01* p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ВСА скорость диастолическая D (см/с)	19,25[17,8-24,8]	18,3 [17,2-19,9]	13,6 [13,3-17,9]	18,3 [16,0-19,9]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 =0,01* p M-W 2-3 >0,05
НСА диаметр S (мм.)	4,0 [3,6-4,3]	3,9 [3,6-4,5]	3,9 [3,6-4,2]	3,9 [3,6-4,4]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
НСА диаметр D (мм.)	3,8 [3,7-4,1]	4,4 [3,7-4,7]	3,9 [3,4-4,1]	4,0[3,7-4,5]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
НСА скорость пиковая S (мм.)	42,4 [33,2-50,0]	46,0 [37,5-55,8]	48,7 [48,6-52,7]	46,1[37,5-50,1]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
НСА скорость пиковая D (мм.)	41,25[38,2-50,0]	44,1 [36,7-55,9]	51,5 [49,0-52,1]	45,2 [38,2-52,1]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05

ПА диаметр S (мм.)	3,6 [3,0-4,2]	3,55 [3,2-3,8]	3,2 [2,9-4,0]	3,5 [3,0-3,9]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ПА диаметр D (мм.)	3,3 [3,3-3,5]	3,4 [3,1-3,8]	3,4 [2,8-4,3]	3,3 [3,1-3,6]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ПА скорость пиковая S (см/с)	28,6[25,7-36,3]	25,9 [23,4-31,6]	28,1 [24,8-35,3]	27,0 [24,8-34,2]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ПА скорость пиковая D (см/с)	28,3[24,1-29,6]	27,5 [24,9-31,1]	24,1 [23,4-31,2]	27,4 [24,1-30,5]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ПА скорость диастолическая S (см/с)	11,0[9,6-12,4]	9,5 [7,1-11,8]	6,3 [5,9-7,8]	9,6 [7,0-11,7]	p M-W 1-2 =0,04* p M-W 1-3 =0,004* p M-W 2-3 >0,05
ПА скорость диастолическая D (см/с)	9,05[7,0-10,5]	8,6 [6,8-10,3]	7,4 [5,3-8,2]	8,2 [6,8-10,3]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 =0,03* p M-W 2-3 >0,05
ЯВ диаметр S (см)	0,97 [0,86-1,14]	0,75 [0,61-1,1]	0,81 [0,72-1,12]	0,86 [0,65-1,22]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05

ЯВ скорость S (см/с)	6,3[5,0-6,5]	6,5 [3,2-7,7]	2,10 [0,5-3,3]	5,7 [2,5-7,1]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3=0,032*
ЯВ диаметр D (см)	0,92[0,70-1,27]	1,31 [0,70-1,55]	0,98 [0,92-1,22]	0,98 [0,70-1,41]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05
ЯВ скорость D (см/с)	8,2[5,4-10,0]	5,9 [5,0-7,5]	4,8 [4,1-6,4]	6,0 [4,6-8,2]	p M-W 1-2 >0,05 p M-W 1-3 >0,05 p M-W 2-3 >0,05

При анализе данных дуплексного сканирования по возрастным группам выявлено увеличение КИМ ОСА (Рис.3.36) и КИМ ВСА с возрастом с обеих сторон (Рис.3.37)

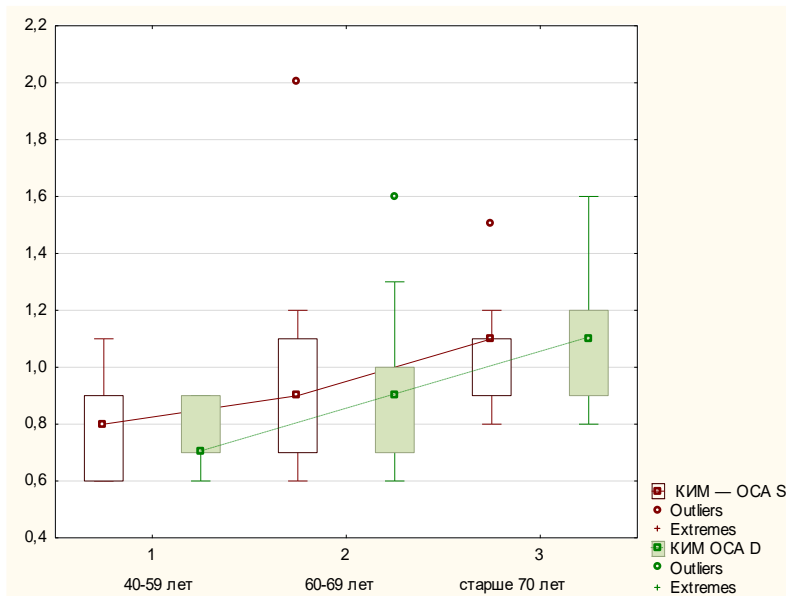


Рис.3.36 КИМ ОСА слева и справа у пациентов разных возрастных групп.

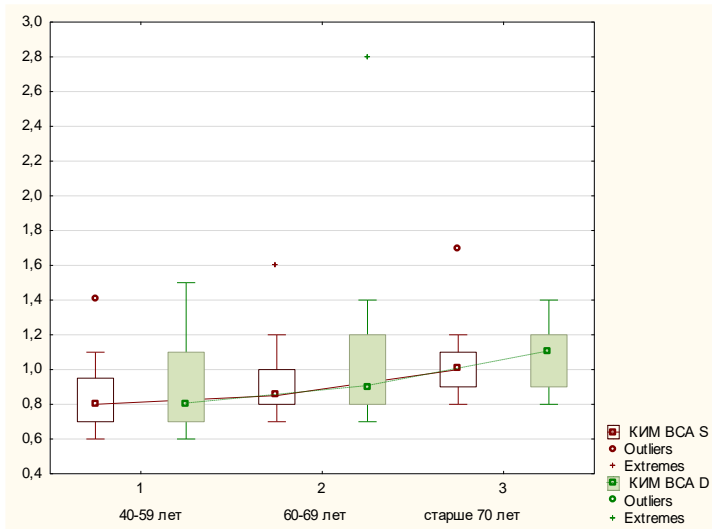


Рис.3.37 КИМ ВСА слева и справа у пациентов разных возрастных групп.

У пациентов 3 возрастной группы по сравнению с пациентами 1 возрастной группы определяется уменьшение пиковой (рис.3.38) и диастолической (рис.3.39) скорости ОСА и диастолической скорости ВСА справа (рис.3.40), а так же диастолической скорости ПА с обеих сторон (рис.3.41) (табл.3.8).

Между пациентами 1 и 2 возрастной группы выявлены статистически значимые различия в следующих параметрах КИМ ОСА с обеих сторон толще у пациентов 2 возрастной группы (рис 3.36), скорость пиковая (Рис.3.38) и скорость диастолическая (рис.3.39) ОСА выше у пациентов 1 возрастной группы (табл.3.8).

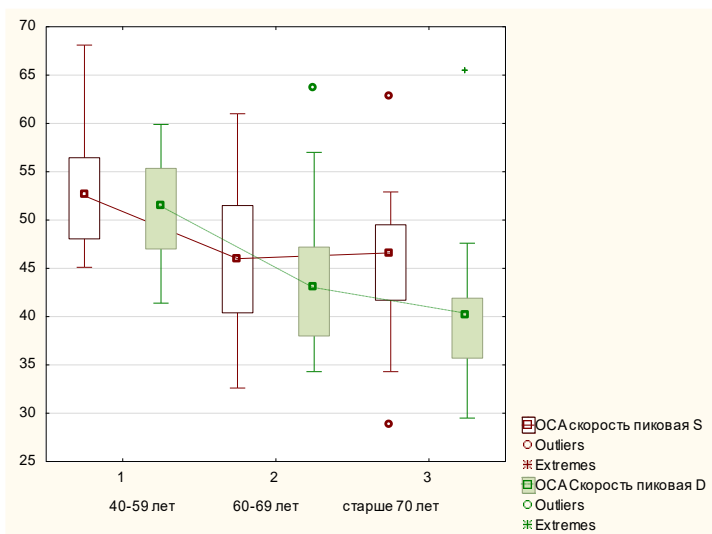


Рис.3.38 ОСА скорость пиковая слева и справа у пациентов разных возрастных групп

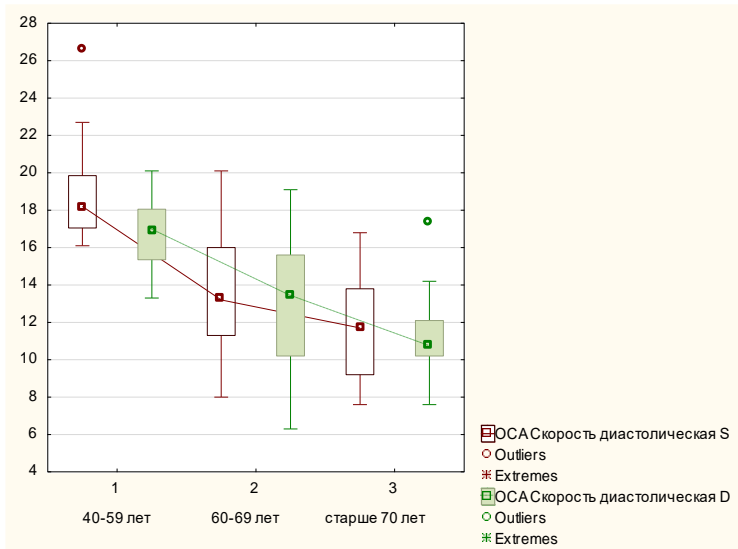


Рис.3.39 OCA скорость диастолическая слева и справа у пациентов разных возрастных групп.

Скорость диастолическая ВСА слева так же выше у пациентов 1 возрастной группы, в сравнении с пациентами 2 группы (рис.3.40).

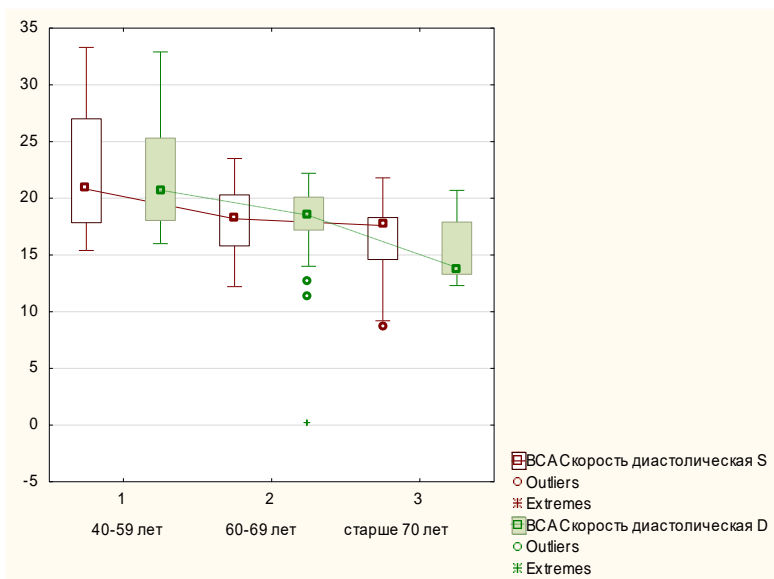


Рис.3.40 ВСА скорость диастолическая слева и справа у пациентов разных возрастных групп.

Так же у пациентов 1 возрастной группы определяется более высокая диастолическая скорость кровотока левой позвоночной артерии (рис 3.41).

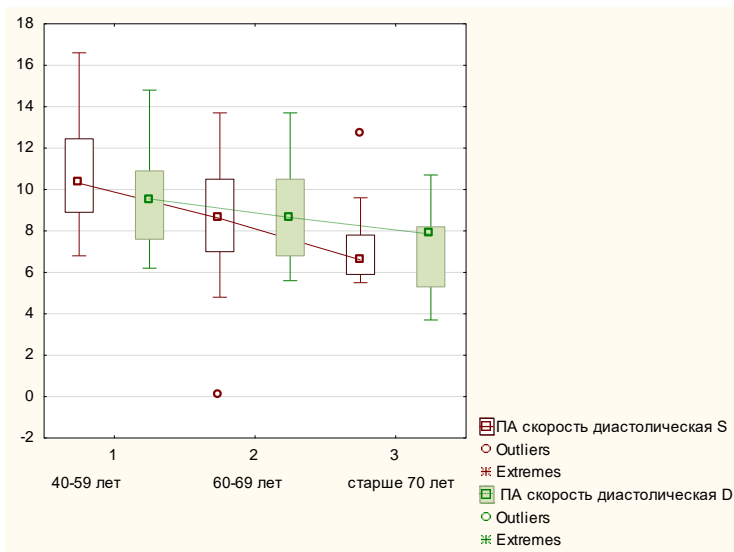


Рис.3.41 ПА скорость диастолическая слева и справа у пациентов разных возрастных групп.

При анализе статистических различий ДС БЦА у пациентов 2 и 3 возрастных групп – различия выявлены в виде уменьшения скорости кровотока по левой ярёмной вене у пациентов 3 возрастной группы (рис.3.42) (Табл.3.8).

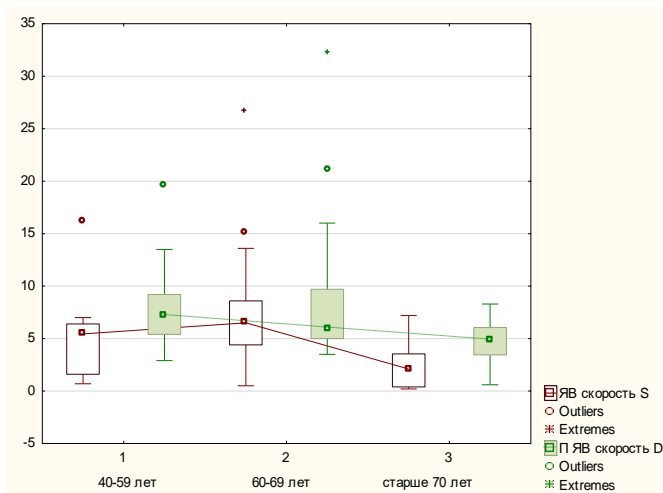


Рис.3.42 Ярёмные вены, скорость кровотока слева и справа у пациентов разных возрастных групп.

При анализе ДС БЦА по факторам сосудистого риска выявлены следующие статистические различия: толщина КИМ ОСА слева в группе пациентов без атеросклероза (2 группа) была минимальной 0,7[0,6-0,8] мм. и имела статистические различия, как с пациентами 3 группы имеющих атеросклероз без

признаков АГ 0,85[0,8-0,9] ($p_{M-W} = 0,03$), так и с пациентами 1 группы имеющих атеросклероз БЦА с АГ 1,0[0,8-1,1] ($p_{M-W} = 0,00$) (рис.3.43).

КИМ ОСА справа у пациентов 2 группы 0,7[0,6-0,85] мм имела статистические различия с пациентами 1 группы 0,9[0,8-1,1] мм. $p_{M-W} = 0,01$), с пациентами 3 группы статистической значимости не выявлено 0,85[0,8-0,9] ($p_{M-W} = 0,06$) (рис.3.43)

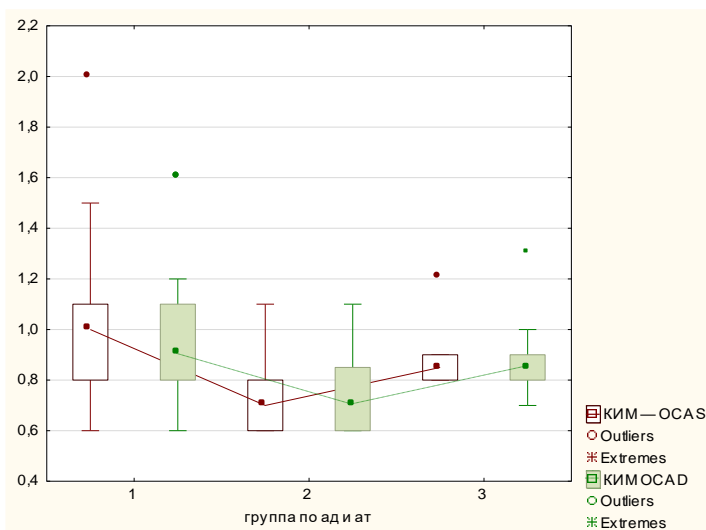


Рис.3.43 КИМ ОСА слева и справа у пациентов с различными факторами сосудистого риска.

Пиковая скорость ОСА у пациентов 3 группы, как слева 54,2[50,0-55,7] см/с, так и справа 49,8[48,5-52,0] см/с была статистически выше, чем у пациентов 1 группы слева 47,0[39,7-51,8] см/с ($p_{M-W} = 0,00$), справа 42,1[38,3-52,1] см/с ($p_{M-W} = 0,04$) и пациентов 2 группы слева 47,0[42,6-51,7] см/с ($p_{M-W} = 0,01$), справа 44,0[45,3-34,4] ($p_{M-W} = 0,02$) соответственно. Статистического отличия пиковой скорости ОСА между пациентами 1 и 2 группы не выявлено (рис.3.44)

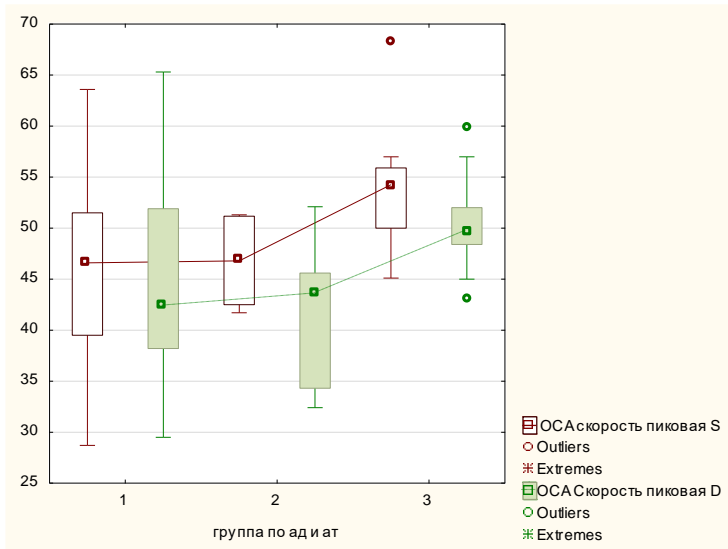


Рис.3.44 ОСА скорость пиковая слева и справа у пациентов с различными факторами сосудистого риска.

Диастолическая скорость ОСА у пациентов 1 группы была наименьшая как слева 13,0[10,8-16,4] см/с, так и справа 12,2[10,2-15,7] см/с и была статистически меньше по сравнению с пациентами 3 группы слева 18,3[16,4-19,2] (p M-W = 0,00) и справа 15,8[15,6-18,0] (p M-W = 0,00). Статистического отличия с пациентами 2 группы как слева 17,1[11,8-18,2] (p M-W = 0,2), так и справа 16,2[11,3-18,1] (p M-W = 0,5), не выявлено (рис.3.45).

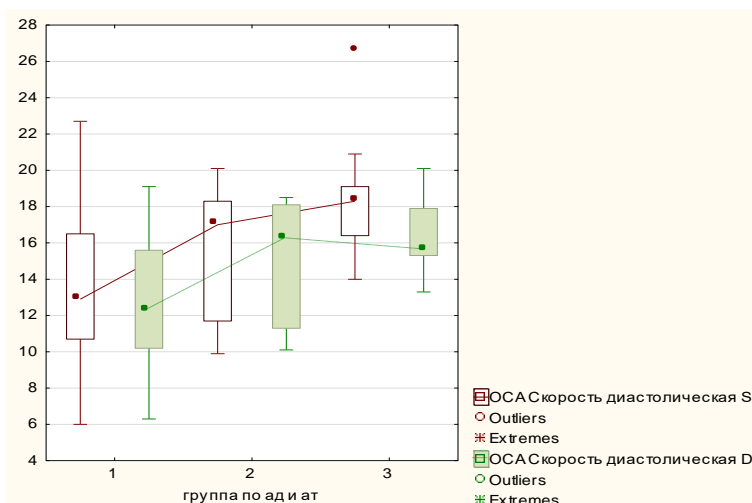


Рис.3.45 ОСА скорость диастолическая слева и справа у пациентов с различными факторами сосудистого риска.

При анализе ДС БЦА среди пациентов с различным ИМТ, выявлено: пациенты с ожирением (3 группа по ИМТ) имеют статистическое различия по толщине КИМ ОСА слева 1,0[0,9-1,1] мм по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (1 группа по ИМТ) 0,65 [0,6-0,9] мм. ($p_{M-W} = 0,04$). Статистического различия с пациентами с избыточной массой тела (2 группа по ИМТ) не выявлено 0,9[0,7-0,95] ($p_{M-W} = 0,06$). Анализ данных КИМ ОСА справа статистических различий между пациентами с различным ИМТ не выявил (рис.3.46).

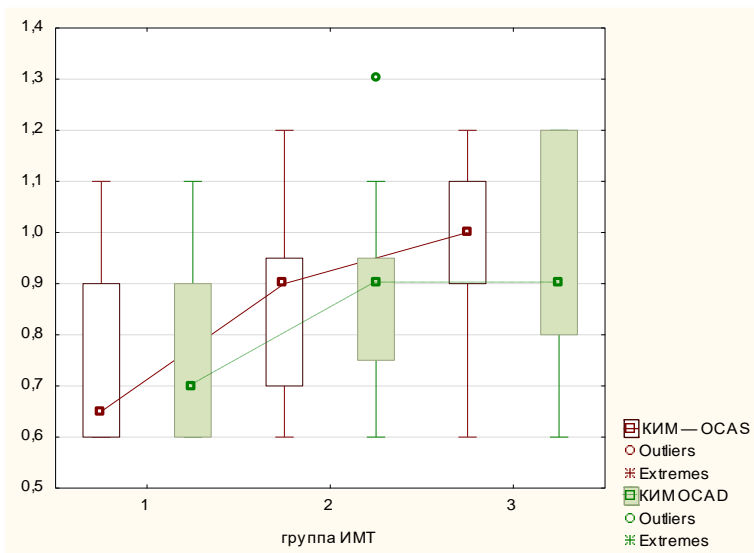


Рис.3.46 КИМ ОСА слева и справа у пациентов с различными показателями ИМТ.

Пациенты с ожирением имеют статистически значимо более низкую диастолическую скорость кровотока по ОСА как слева 10,7[8,8-16,0] см/с, так и справа 10,7[9,1-14,6] по сравнению с пациентами с нормальной (слева 16,5[16,5-17,0] см/с ($p_{M-W} = 0,04$), справа 16,5[15,5-18,7] см/с ($p_{M-W} = 0,01$)), так и с избыточной слева массой тела (17,2[16,5-18,2] см/с ($p_{M-W} = 0,00$)) справа 17,3[15,5-16,6] ($p_{M-W} = 0,00$)) (рис.3.47).

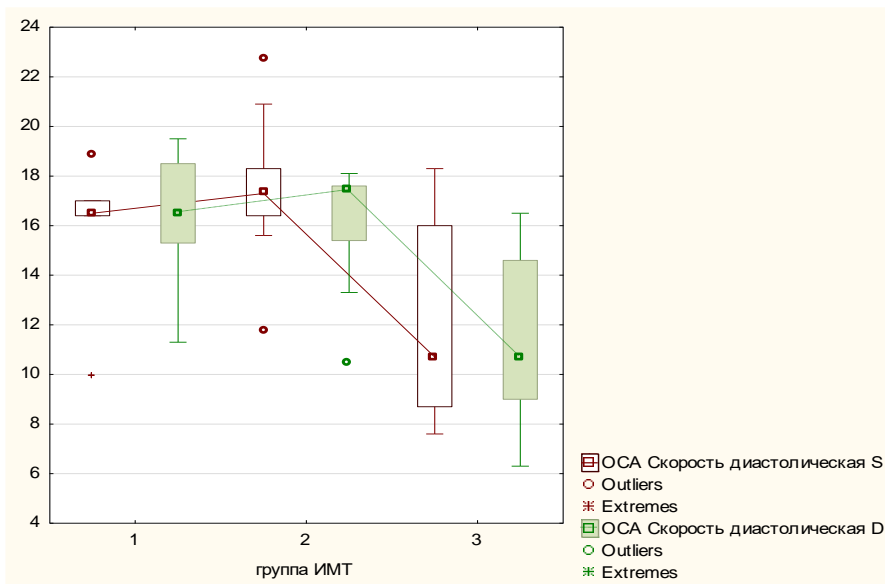


Рис.3.47 Диастолическая скорость кровотока ОСА слева и справа у пациентов с различными показателями ИМТ.

Таким образом, у 78,6% исследованных пациентов с ХИМ выявлено утолщение комплекса интима медиа.

При анализе показателей ДС БЦА по полу выявлено, что у мужчин статистически увеличена КИМ ОСА S по сравнению с женщинами. Диаметр ВСА слева был статистически выше у женщин, чем у мужчин. При этом с двух сторон скорость пиковая и скорость диастолическая ВСА у мужчин статистически ниже, чем у женщин. Так же у мужчин ниже скорость диастолическая, как слева, так и справа.

Диаметр НСА справа и диаметр ПА слева у мужчин больше.

При анализе показателей ДС БЦА по возрастным группам между пациентами 1 и 2, 1 и 3 возрастными группами выявлены статистические отличия в виде увеличения КИМ ОСА справа и слева, а так же снижение пиковой и диастолической скорости ОСА с обеих сторон у пациентов старшей возрастной группы.

Также при сравнении данных ДС БЦА у пациентов 1 возрастной группы (от 40 до 59 лет) с пациентами 3 возрастной группы (старше 70 лет) выявлены статистические отличия в виде увеличения КИМ ВСА справа и слева, уменьшение диастолической скорости правой ВСА, правой и левой ПА у пациентов 3 группы.

Данные ДС БЦА у пациентов 1 и 2 возрастной группы имеют статистические отличия в виде уменьшения диастолической скорости ПА слева и ВСА слева у пациентов 2 возрастной группы.

При анализе статистических различий ДС БЦА у пациентов 2 и 3 возрастных групп статистические различия выявлены в виде уменьшение скорости кровотока по левой яремной вене у пациентов 3 возрастной группы.

При анализе ДС БЦА по факторам сосудистого риска выявлены следующие статистические различия: толщина КИМ ОСА слева в группе пациентов без атеросклероза (2 группа) была самой минимальной и имела статистические различия, как с пациентами 3 группы имеющих атеросклероз без признаков АГ, так и с пациентами 1 группы имеющих атеросклероз БЦА с АГ.

КИМ ОСА справа у пациентов 2 группы имела статистически значимую меньшую толщину, чем у пациентов 1 группы.

Пиковая скорость ОСА у пациентов 3 группы, как слева так и справа была статистически выше, чем у пациентов 1 группы и пациентов 2 группы. Диастолическая скорость ОСА у пациентов 1 группы была наименьшая как слева так и справа и была статистически меньше по сравнению с пациентами 3 группы слева и справа.

При анализе ДС БЦА среди пациентов с различным ИМТ, выявлено:

Пациенты с ожирением (3 группа по ИМТ) имеют статистически более высокий показатель КИМ ОСА слева по сравнению с пациентами с нормальной массой тела (1 группа по ИМТ).

Пациенты с ожирением имеют статистически значимо более низкую диастолическую скорость кровотока ОСА как слева, так и справа по сравнению с пациентами как с нормальной, так и с избыточной слева массой тела.

3.8 Корреляционные связи нейротрофических факторов и нейропсихологических шкал с исследованными показателями

Выявлена отрицательная корреляционная зависимость между мозговым и цилиарным нейротрофическими факторами ($R = -0,377$, $p = 0,01$) (Рис 3.48).

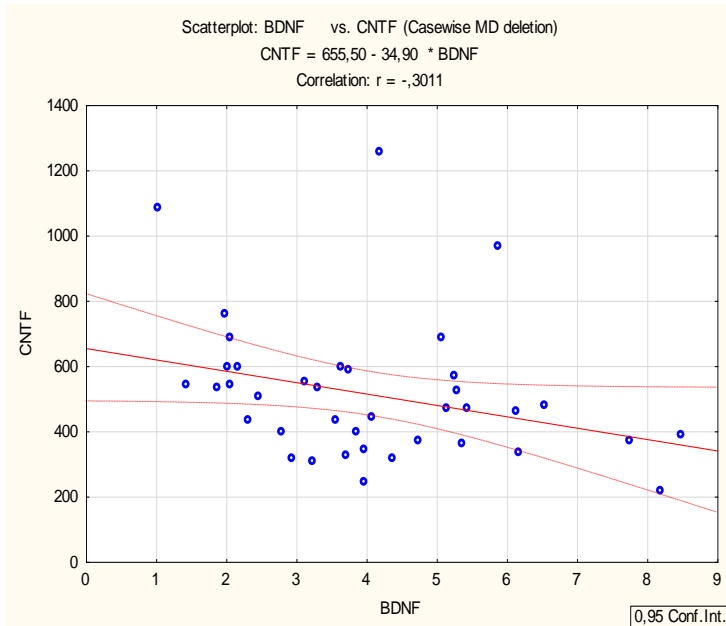


Рис.3.48 Корреляция BDNF с CNTF.

Выявлена положительная корреляционная связь BDNF с результатами MoCA теста. ($R = 0,695$, $p = 0,02$) (рис.3.49).

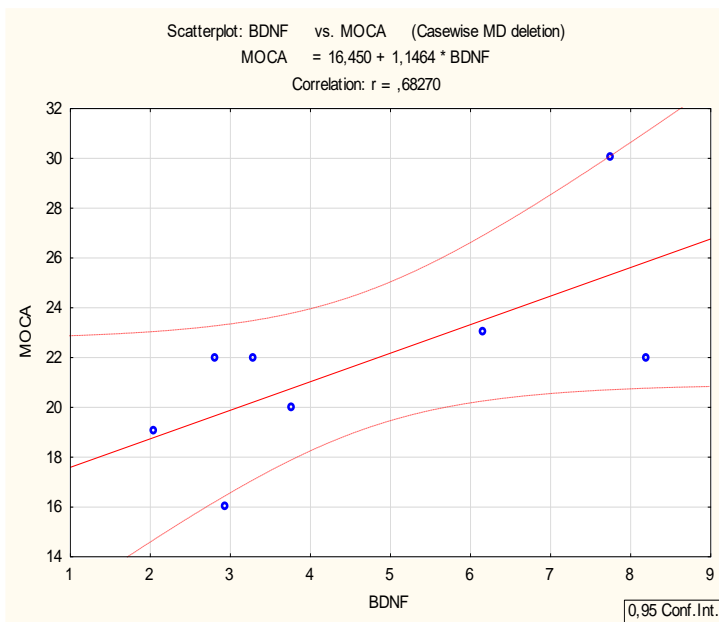


Рис.3.49. Корреляция BDNF с MoCA тестом.

Обнаружена положительная корреляционная связь *BDNF* с А-Холестерином ($R=0,364$, $p=0,007$) (рис. 3.50), что свидетельствует, при повышении ЛПВП происходит повышение *BDNF*.

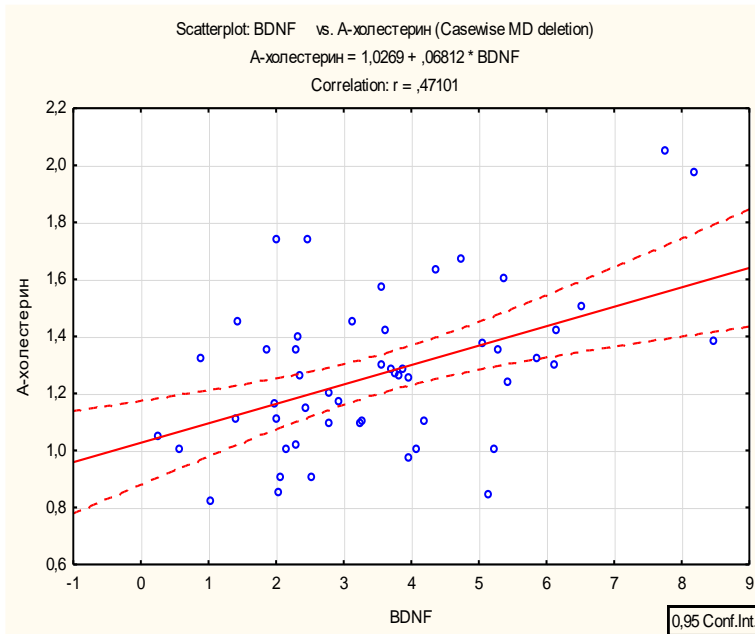


Рис.3.50 Корреляция *BDNF* с А – Холестерином.

Цилиарный нейротрофический фактор имел корреляции с рядом факторов:

Положительную корреляцию с продолжительностью заболевания ($R=0,366$, $p=0,02$) (рис.3.51)

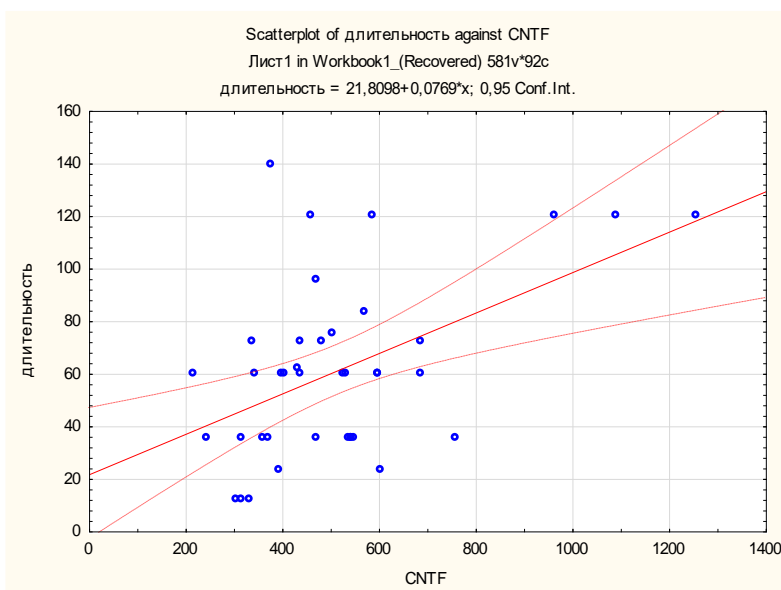


Рис.3.51 Корреляция *CNTF* с продолжительностью заболевания.

Положительную корреляцию с возрастом ($R=0,454$, $p=0,003$) (рис 3.52).

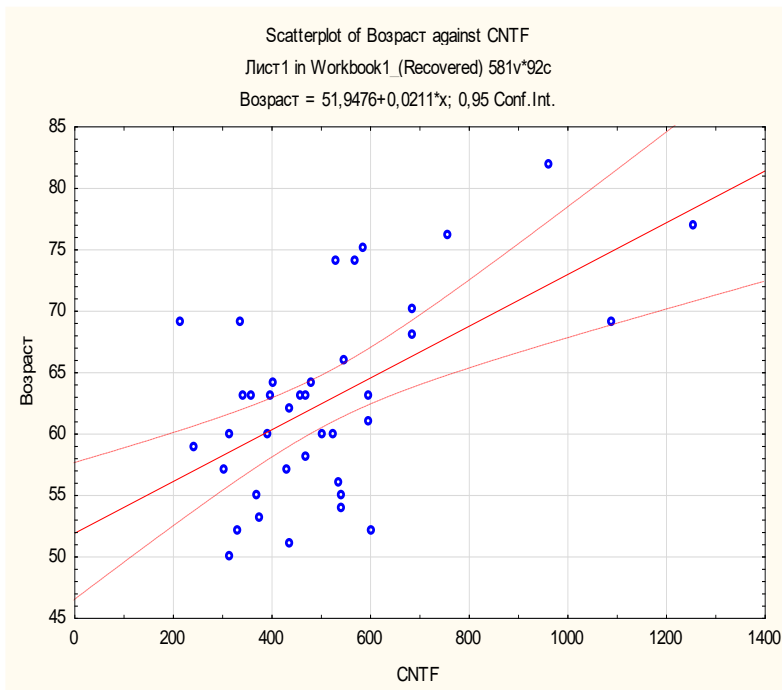


Рис.3.52 Корреляция CNTF с возрастом пациентов.

Отрицательная корреляционная связь с диастолической скоростью ОСА слева ($R=-0,392$ $p=0,03$) (рис. 3.53) и справа ($R=-0,353$ $p=0,04$) (рис. 3.54).

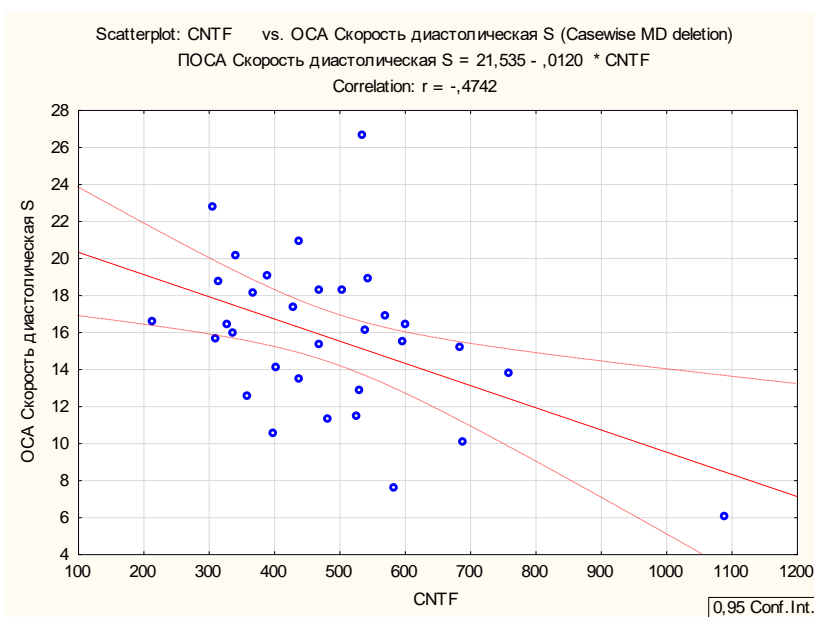


Рис.3.53 Корреляция CNTF с диастолической скоростью в ОСА слева.

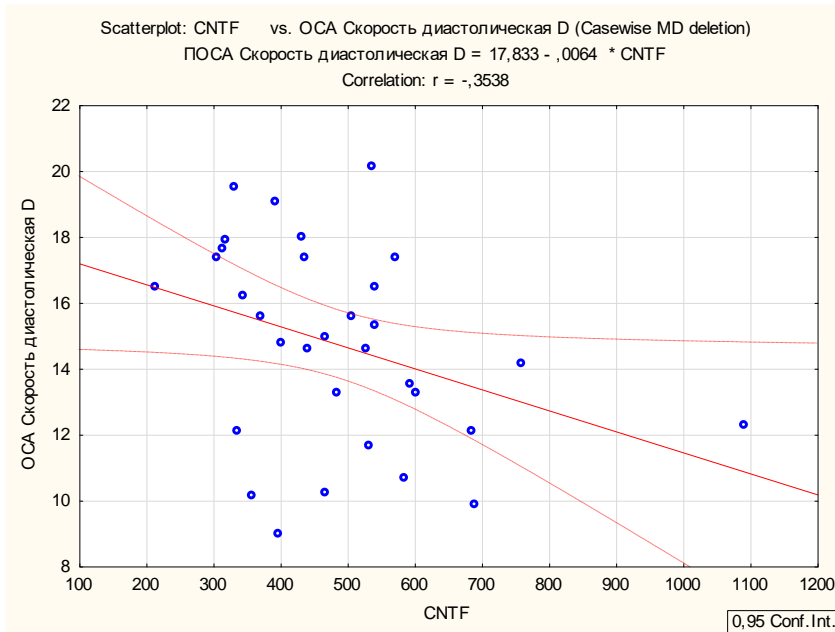


Рис.3.54 Корреляция CNTF с диастолической скоростью в OCA справа.

При изучении корреляции CNTF с данными ХМ АД выявлена положительная корреляция с ночным индексом гипертензии, как с систолическим $R=0,674$ $p=0,0002$ (рис. 3.55) так и диастолическим $R=0,457$ $p=0,02$ (рис. 3.56)

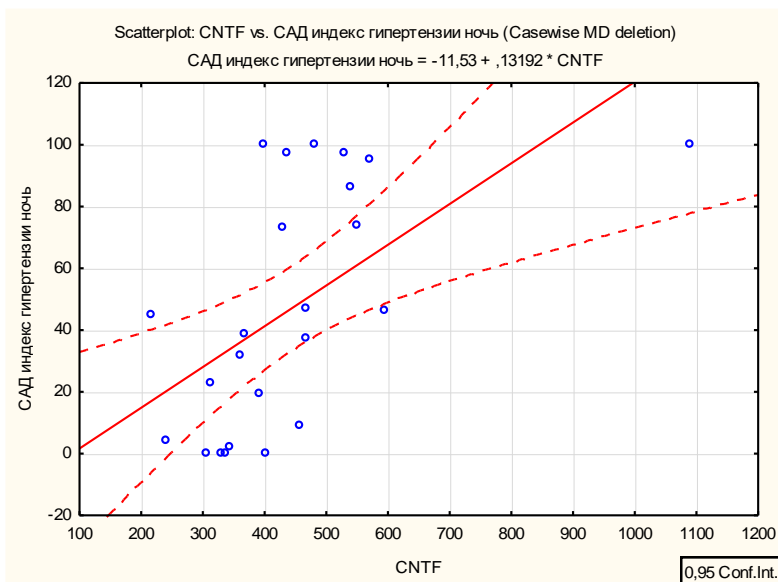


Рис.3.55 Корреляция CNTF с САД индекс гипертензии ночь.

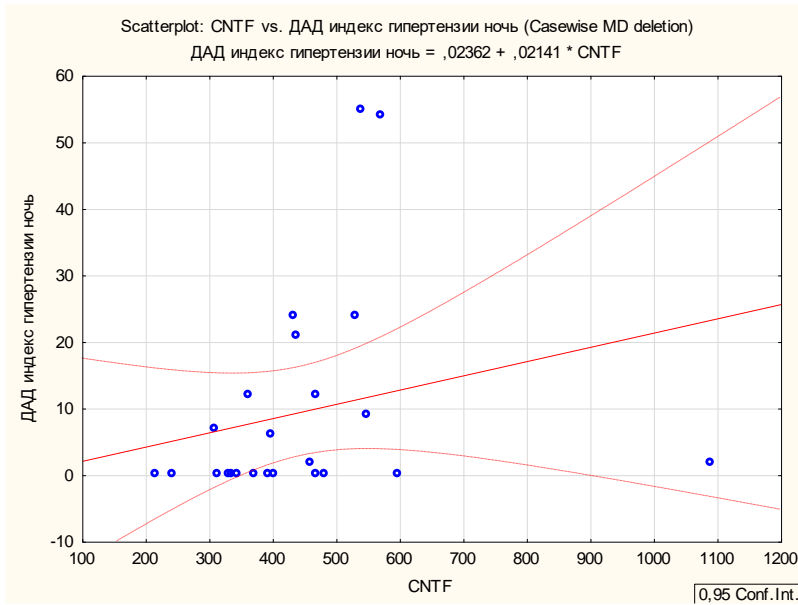


Рис.3.56 Корреляция CNTF с ДАД индекс гипертензии ночь.

Также выявлена положительная корреляционная связь с дневным ПАД $R=0,35$, $p=0,04$ (рис. 3.57) и суточным ПАД $R=0,38$, $p=0,02$ (рис. 3.58)

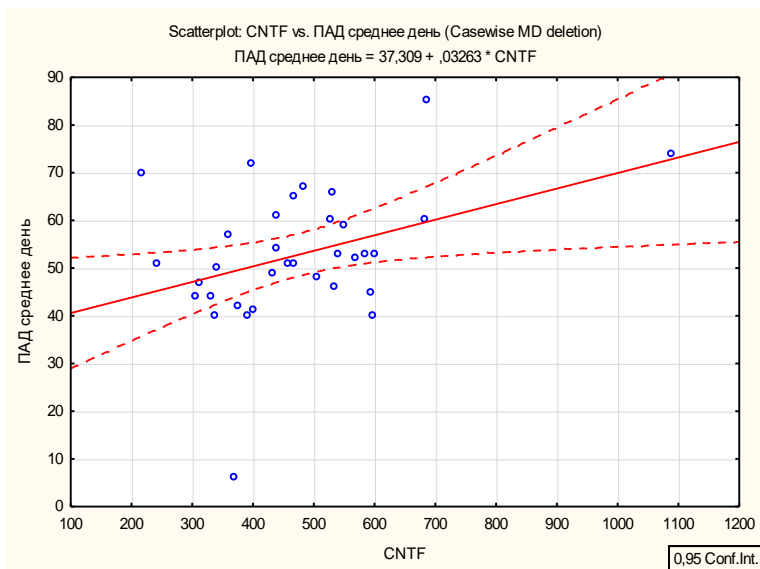


Рис.3.57 Корреляция CNTF с ПАД среднее день.

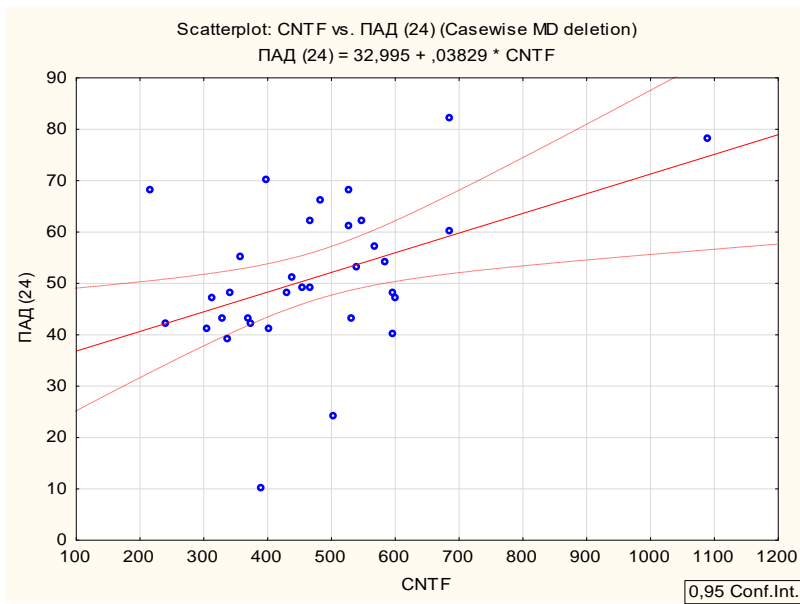


Рис.3.58 Корреляция CNTF с ПАД среднее день.

Положительную корреляцию с процентом стеноза ВСА слева ($R=0,389$, $p=0,01$) (рис 3.59) и справа ($R=0,395$, $p=0,01$) (рис 3.60)

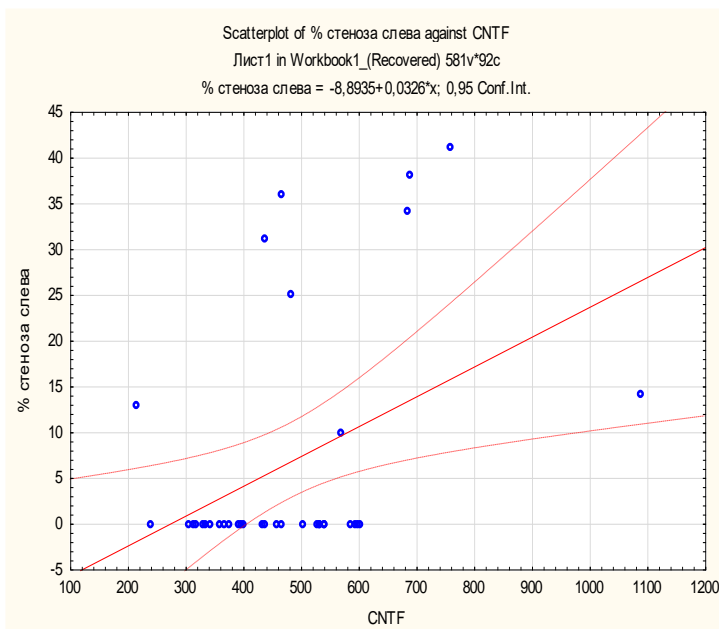


Рис.3.59 Корреляция CNTF с процентом стеноза ВСА слева

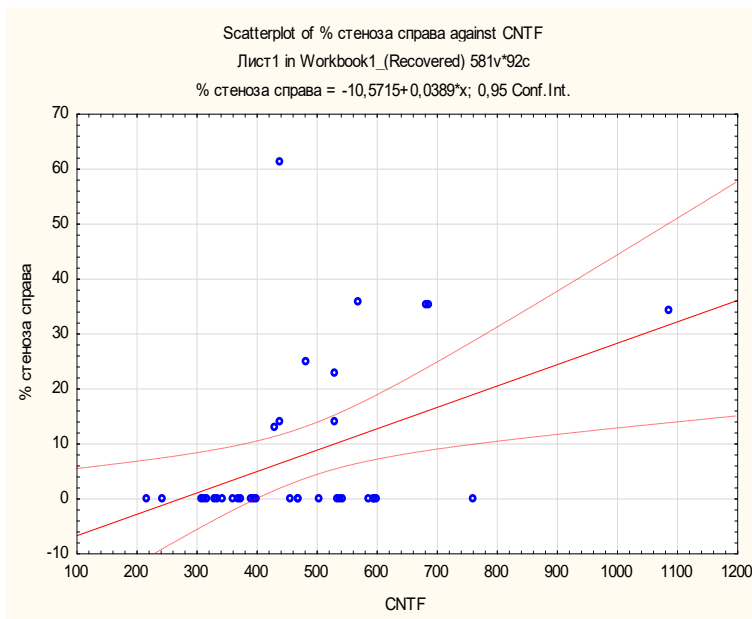


Рис.3.60 Корреляция CNTF с процентом стеноза ВСА справа.

Таким образом, выявлена отрицательная корреляционная зависимость между мозговым и цилиарным нейротрофическими факторами.

Выявлена положительная корреляционная связь BDNF с МОСА тестом и ЛПВП. Цилиарный нейротрофический фактор имел корреляции с рядом исследованных показателей, а именно положительную корреляцию с продолжительностью заболевания, возрастом, ночным индексом гипертензии, как с систолическим, так и диастолическим, с дневным и суточным пульсовым артериальным давлением, с процентом стеноза ВСА как слева, так и справа. Отрицательную корреляционную связь с диастолической скоростью ОСА слева и справа.

**ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ,
ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И
НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ (BDNF, CNTF) У БОЛЬНЫХ В
ПРОЦЕССЕ БАЛЬНЕОГРЯЗЕЛЕНИЯ**

Исследуемые нами 73 пациента в зависимости от выбора бальнеотерапии были разделены на 3 группы. В первую группу входили 30 пациентов, которые получали бальнеотерапию с использованием общих сероводородных ванн числом 7 с концентрацией H_2S 60-120 мг/л, температурой 36°C, продолжительностью 8-10 минут, грязевые аппликации в количестве 7 процедур, массаж в количестве 8 процедур, ЛФК ежедневно. Вторую группу составляли 32 пациента, которые получали бальнеотерапию с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн (ХНБ), минерализацией 6-12 г/л, температурой 36°C, продолжительностью 8-10 минут, числом 7; аппликации иловой сульфидной грязи числом 7, массаж №8, ЛФК ежедневно. Третью группу составили 11 пациентов с ХИМ, которые находились на курорте «Ключи» без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов. Распределение пациентов по факторам риска в группах было равномерным (табл. 4.1).

Таблица 4.1 Количество пациентов с различными факторами риска в группах по лечению

Факторы риска	Все исследованные больные с ХИМ	1 группа n=30	2 группа n=32	3 группа N=11
Артериальная гипертензия (АГ)	13	6	5	2
Атеросклероз БЦА	14	7	5	2
АГ + атеросклероз БЦА	46	17	22	7

4.1. Сравнительный анализ неврологического статуса у пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии

На фоне санаторно-курортного лечения (СКЛ) пациенты 1 группы субъективно отметили улучшение: повышение настроения 16 человек, снижение частоты и/или интенсивности головной боли 12 пациентов, улучшение качества сна 4 пациента, снижение уровня шума в голове 4 пациента, улучшение координации движений 3 человека, улучшение памяти 24 человека (рис 4.1).



Рис 4.1 Динамика субъективных жалоб до и после лечения у пациентов 1 группы.

По субъективным жалобам после проведения СКЛ у пациентов 2 группы так же была отмечена положительная динамика в виде уменьшения интенсивности или частоты головных болей 14 пациентов, повышение психоэмоционального фона 24 пациента, снижения шума в голове 2 пациента, улучшение координации движений 3 пациента, улучшение качества сна 6 пациентов, улучшение памяти отметили 24 пациента (рис 4.2).

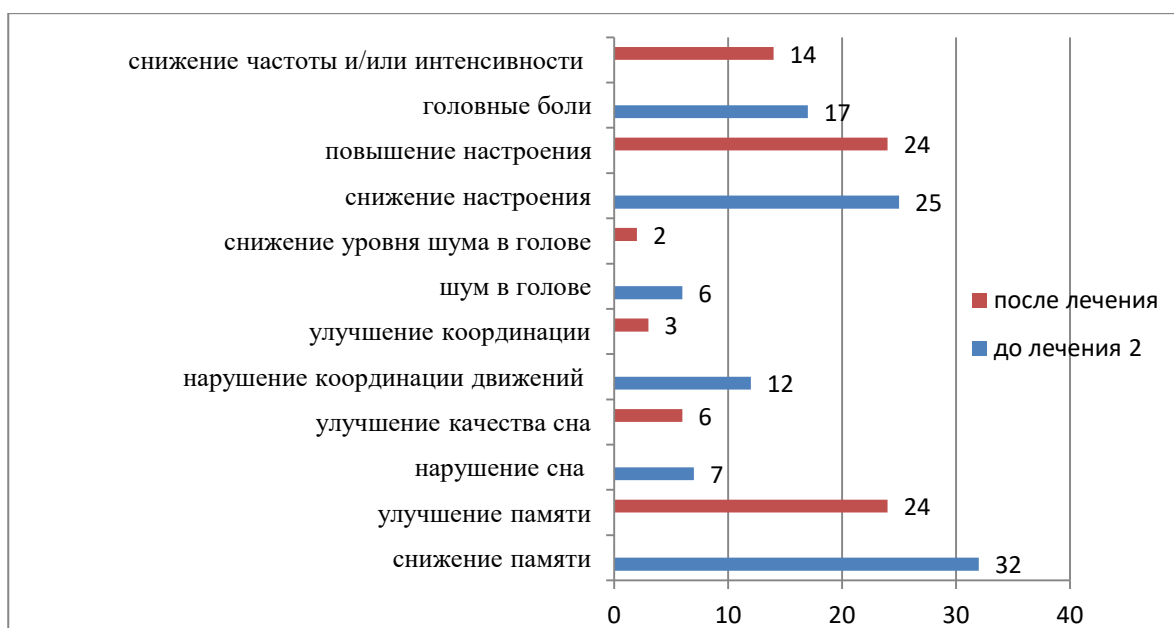


Рис 4.2 Динамика субъективных жалоб до и после лечения у пациентов 2 группы.

По субъективным жалобам у пациентов 3 группы без проведения бальнеотерапии также отмечена положительная динамика в виде повышения психоэмоционального фона – 4 пациента, снижения шума в голове – 1 пациент, улучшения координации движений – 1 пациент, улучшение качества сна – 1 пациент, улучшение памяти отметили – 2 пациента (рис 4.3).



Рис 4.3 Динамика субъективных жалоб до и после лечения у пациентов 3 группы.

Таблица 4.2. Сравнение динамики субъективных симптомов у пациентов с ХИМ до и после лечения.

Симптом (жалобы пациентов)	1 группа		2 группа		3 группа		Chi-square
	п до лечения	п положительная динамика	п до лечения	п положительная динамика	п до лечения	п положительная динамика	
Головные боли	19	12	17	14	2	0	P 1-2 >0,05 P 1-3 =0,02* P 2-3 =0,006*
Снижение настроения	21	16	25	24	7	4	P 1-2 >0,05 P 1-3 >0,05 P 2-3 =0,04
Шум в голове	6	4	6	2	3	1	P 1-2 >0,05 P 1-3 >0,05 P 2-3 >0,05
Нарушение координации движений	11	3	12	3	4	1	P 1-2 >0,05 P 1-3 >0,05 P 2-3 >0,05
Нарушение сна	6	4	7	6	2	1	P 1-2 >0,05 P 1-3 >0,05 P 2-3 >0,05
Снижение памяти	30	24	32	24	11	2	P 1-2 >0,05 P 1-3 =0,04* P 2-3 =0,04*

Таким образом, после СКЛ у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в комбинации с пелоидотерапией, произошло уменьшение всех субъективных жалоб. По сравнению с 3 группой, не получавших восстановительного лечения, в 1 и 2 группе статистически меньшее количество пациентов стало жаловаться на головные боли и снижение памяти. Однако у больных 3 группы под воздействием общеклиматических и режимных факторов курорта «Ключи» выявлено значимое

улучшение настроения и сна. При сравнении субъективной динамики лечения у пациентов 1 и 2 группы статистически значимых отличий не выявлено (табл. 4.2).

Табл.4. 3 Динамика неврологического статуса у пациентов с ХИМ до и после СКЛ и сравнительная характеристика групп после СКЛ

Шкалы	1 группа		2 группа		3 группа		p M-W после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
НИН – NINDS	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]*	3,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]*	3,0[2,0-5,0]	2,0[2,0-5,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
Бартел	95,0[95,0-100,0]	95,0[95,0-100,0]	95,0[95,0-100,0]	95,0[95,0-100,0]	95,0[95,0-100,0]	95,0[95,0-100,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05

Примечания: * - достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СКЛ $P_{wilc} < 0,05$; ** Достоверность различий по критерию Манна-Уитни у пациентов разных групп лечения после СКЛ $p_{M-W} < 0,05$.

В неврологическом статусе у пациентов, принимавших сероводородные и хлоридно-натриевых бромные ванны в сочетании с базовым СКЛ существенно уменьшился неврологический дефицит по шкале НИН – NINDS в обеих группах одинаково (рис 4.4) (табл 4.3).

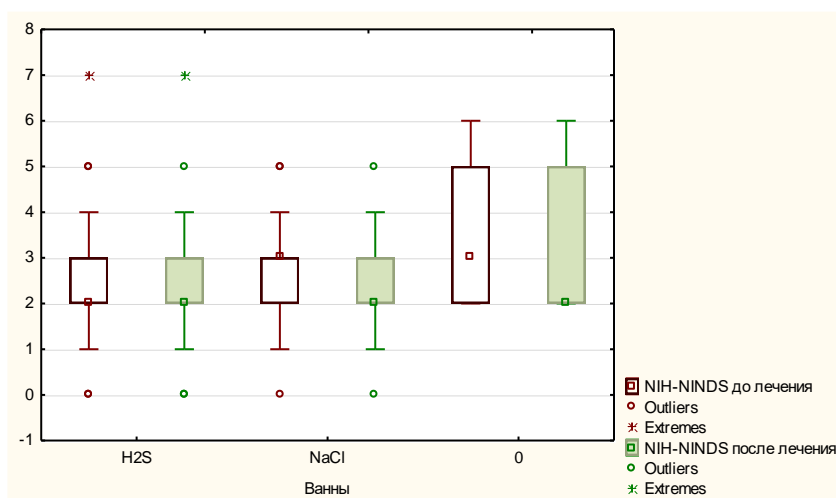


Рис 4.4 Динамика показания НИН – NINDS у пациентов с ХИМ до и после СКЛ.

Индекс повседневной активности Бартел статистически значимых изменений у пациентов до и после лечения ни в одной группе не выявил (рис 4.5) (табл 4.3).

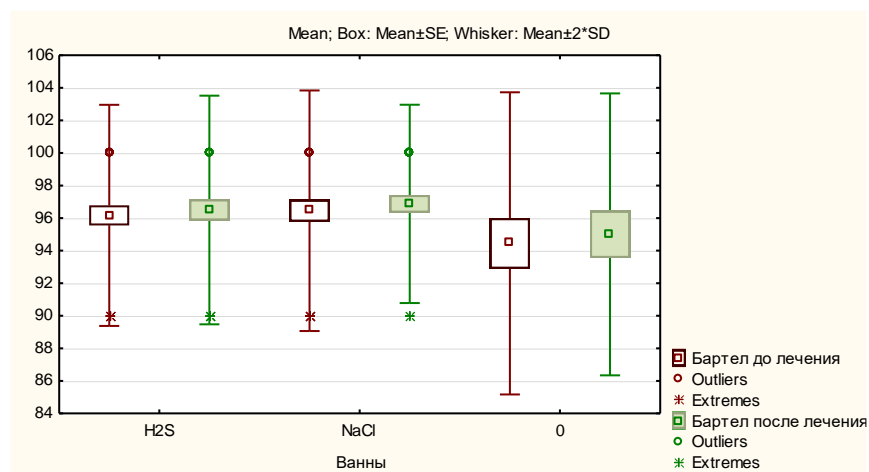


Рис 4.5 Динамика показания шкалы Бартел у пациентов с ХИМ до и после СКЛ.

4.2 Динамика эмоционального статуса больных ХИМ после СКЛ

Табл 4.4 Динамика изменения психоэмоционального статуса пациентов с ХИМ до и после СКЛ и сравнительная характеристика групп после СКЛ

Шкалы	1 группа		2 группа		3 группа (группа сравнения)		p M-W после лечения
	До лечен ия	После лечен ия	До лечен ия	После лечен ия	До лечен ия	Посл е лече ния	
CES-D	18,0 [14,0- 22,0]	17,0 [13,0- 20,0]	18,0 [14,0- 24,0]	17,0 [14,0- 21,0]	17,5 [11,0- 26,0]	16,5 [10,0 - 19,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
Спилбергер а-Ханина ситуативная тревожность	44,0 [32,0- 54,0]	37,5 [32,0- 48,0]*	45,0 [38,0- 54,0]	41,0 [35,0- 47,0]*	40,0 [37,0- 47,0]	45,0 [41,0 - 48,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3<0,05** p M-W1-3<0,05**

Спилбергер а-Ханина личностная тревожнос ть	46,0 [37,0- 53,0]	44,0 [38,0- 51,0]	47,0 [44,0- 51,0]	47,0 [41,0- 50,0]	42,5 [11,0- 26,0]	46,5 [41,0 - 48,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
---	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-----------------------------	---

Примечания: * - достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СКЛ $P_{wilc} < 0,05$; ** Достоверность различий по критерию Манна-Уитни у пациентов разных групп лечения после СКЛ $p_{M-W} < 0,05$.

Анализ динамики уровня депрессии по шкале CES-D не выявил достоверных отличий у пациентов до и после лечения ни в одной из групп (рис 4.6).

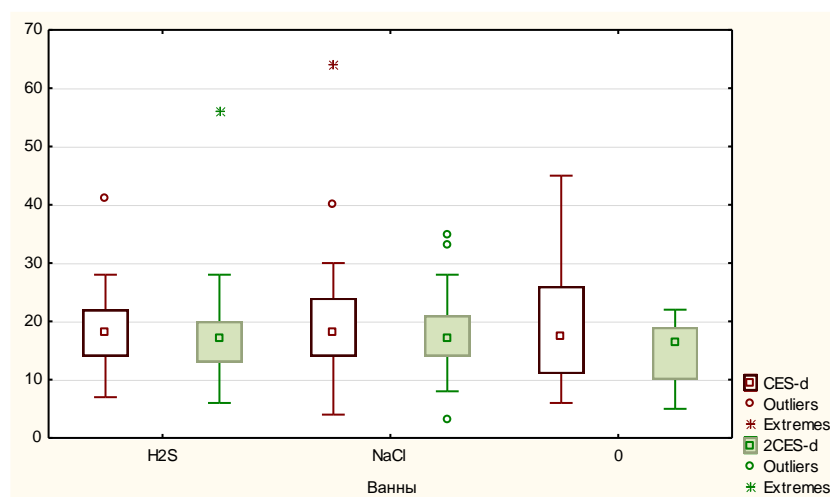


Рис. 4.6 Динамика CES – d у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

При анализе уровня ситуативной тревожности выявлена положительная динамика как у пациентов 1-й ($P_{wilc} = 0,003$), так и пациентов 2-й группы ($P_{wilc} = 0,01$). У пациентов, находившихся на курорте без лечения (3 группа), изменения уровня ситуативной тревожности не выявлено. При этом достоверная значимость различий после лечения по критериям Манна – Уитни выявлена у пациентов 1 и 2 группы с группой сравнения (рис 4.7).

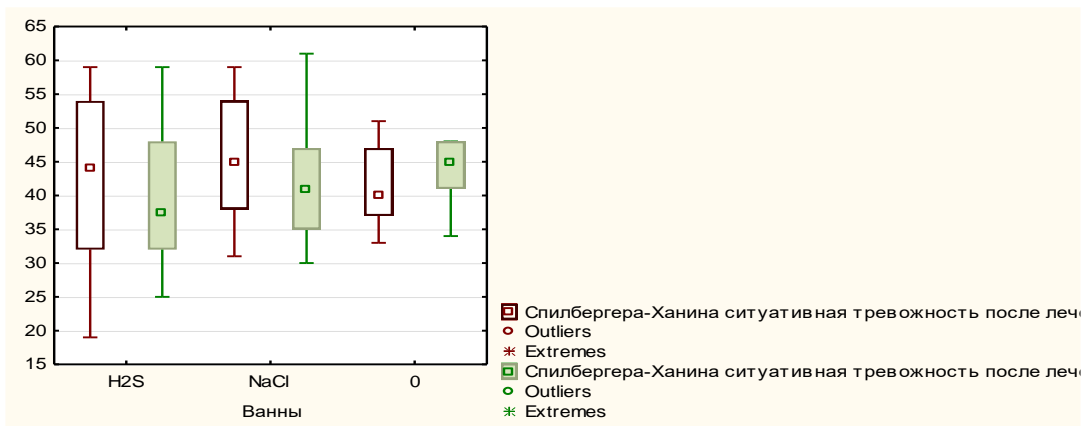


Рис. 4.7 Динамика ситуативной тревожности по шкале Spielberger-Ханина у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

Анализ уровня личностной тревожности на фоне СКЛ не выявил динамики ни в одной из трех групп (рис 4.8).

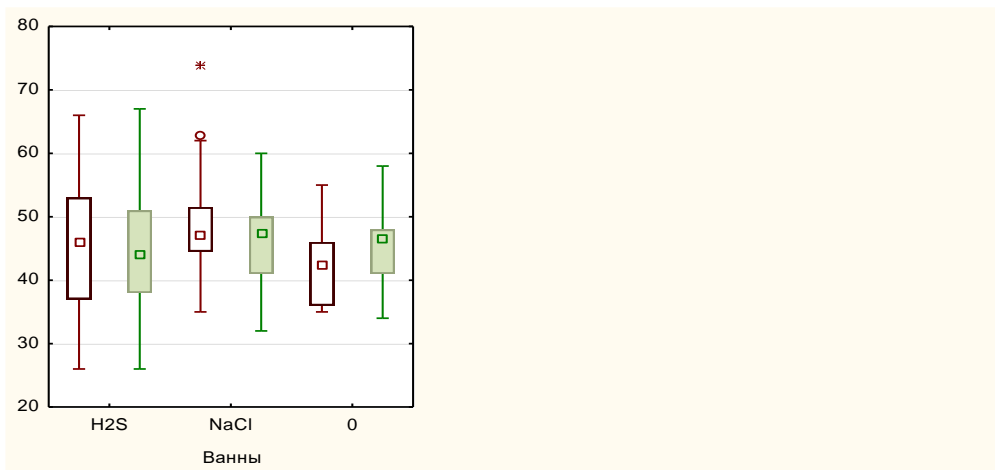


Рис. 4.8 Динамика личностной тревожности по шкале Spielberger-Ханина у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

Таким образом, при анализе эмоционального статуса у больных с ХИМ до и после СКЛ у пациентов 1 и 2 группы выявлено уменьшение ситуативной тревожности. При этом в обеих группах также выявлена достоверная значимость различий по критериям Манна – Уитни с группой сравнения. Различий в уровне депрессии и личностной тревожности после лечения ни в одной из групп не выявлено.

4.3 Динамика когнитивного статуса пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии

Изучение динамики когнитивного статуса у пациентов с ХИМ на фоне СКЛ представлено в таблице 4.5.

По шкале MMSE выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов, принимавших стандартный курс бальнеотерапии, как с использованием сероводородных (1 группа), так и хлоридно-натриевых бромных ванн (2 группа). У пациентов, находившихся на курорте без лечения, динамики когнитивных функций по шкале MMSE не происходило (рис. 4.9) (табл. 4.5).

Таблица 4.5 Динамика доменных особенностей когнитивных шкал пациентов с ХИМ до и после СКЛ и сравнительная характеристика групп после СКЛ

Шкала, когнитивный домен		1 группа		2 группа		3 группа		p M-W после лечения
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
M M S E	Аллопсихическая ориентация	10[9,0-10,0]	10[10,0-10,0]	10[9,0-10,0]	10[10,0-10,0]	9,0[9,0-10,0]	10[10,0-10,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Восприятие	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Внимание и счёт	3,0[2,0-4,0]	4,0[4,0-4,0]	3,0[3,0-4,0]	4,0[3,0-4,0]	3,0[2,0-4,0]	3,5[3,0-4,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Память	2,0[1,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[1,0-2,0]	2,0[1,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Перцептивно-гностическая сфера	8,0[7,0-8,0]	9,0[8,0-9,0]	8,0[8,0-9,0]	9,0[8,0-9,0]	8,0[7,0-9,0]	8,5[7,0-9,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Сумма	25,0[24,0-27,0]	28,0[27,0-29,0]*	26,0[24,0-27,0]	28,0[26,0-29,0]*	24,0[24,0-27,0]	27,0[24,0-29,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
M O C	Оптико-пространственная	3,0[3,0-3,0]	5,0[4,0-5,0]	3,0[3,0-4,0]	5,0[5,0-5,0]	3,0[2,0-3,0]	4,0[3,0-5,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05

А	деятельность							
	Называние	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Внимание и счёт	3,0[3,0-4,0]	3,0[3,0-5,0]	3,0[3,0-4,0]	3,0[3,0-4,0]	3,0[3,0-4,0]	3,0[3,0-4,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3=0,04**
	Речь	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Скорость слов за 1 минуту	1,0[0-1,0]	1,0[0-1,0]	1,0[0-1,0]	1,0[1,0-1,0]	1,0[0-1,0]	1,0[0-1,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3<0,03** p M-W1-3>0,05
	Абстрактное мышление	2,0[1,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[1,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Отсроченное воспроизведение (память)	3,0[2,0-3,0]	4,0[3,0-5,0]	3,0[2,0-3,0]	4,0[3,0-5,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-4,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Аллопсихическая ориентация	6,0[6,0-6,0]	6,0[6,0-6,0]	6,0[6,0-6,0]	6,0[6,0-6,0]	6,0[5,0-6,0]	6,0[6,0-6,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3=0,04** p M-W1-3>0,05
	Сумма	23,0 [22,0-24,0]	26,5 [24,0-28,0]*	24,0 [22,0-24,0]	26,0 [24,0-27,0]*	22,0 [21,0-23,0]	23,5 [22,0-25,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3=0,03** p M-W1-3=0,04**
F A B	Обобщение	2,0[1,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[1,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Беглость речи	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Динамический праксис	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Простая реакция выбора	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Усложненная реакция выбора	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-2,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	2,0[2,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
	Хватательные феномены	3,0[2,0-3,0]	3,0[2,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	3,0[3,0-3,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05

								p M-W1-3>0,05
	Сумма	15,0[1 3,0- 15,0]	15,0[1 4,0- 15,0]	15,0 [14,0- 15,0]	15,0 [14,0- 15,0]	15,0[1 4,0- 15,0]	15,0[1 5,0- 16,0]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05

Примечания: * - достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СКЛ $P_{wilc} < 0,05$; ** Достоверность различий по критерию Манна-Уитни у пациентов разных групп лечения после СКЛ $p_{M-W} < 0,05$.

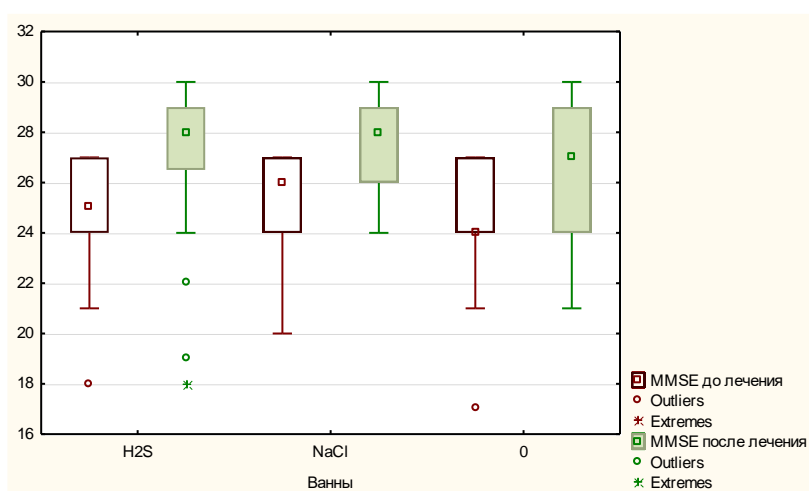


Рис. 4.9 Динамика когнитивных функций по шкале MMSE у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

По данным MoCa теста средний показатель после лечения достоверно повысился у пациентов 1 ($P_{wilc} = 0,04$) и 2 ($P_{wilc} = 0,02$) группы и составил 26,5 [24,0-28,0] и 26,0 [24,0-27,0]. При этом достоверная значимость различий (по критерию Манна-Уитни) с группой контроля выявлена как у 1, так и у 2 группы ($p_{M-W} = 0,03$) (рис.4.10). При сравнении когнитивного домена с группой сравнения (по критерию Манна-Уитни) после лечения выявлены достоверные различия у пациентов 2 группы в виде уменьшения скорости слов за 1 минуту ($p_{M-W} = 0,03$) и улучшения аллопсихической ориентации ($p_{M-W} = 0,04$), у пациентов 1 группы в виде улучшения функции внимания и счёта ($p_{M-W} = 0,04$) (табл. 4.5).

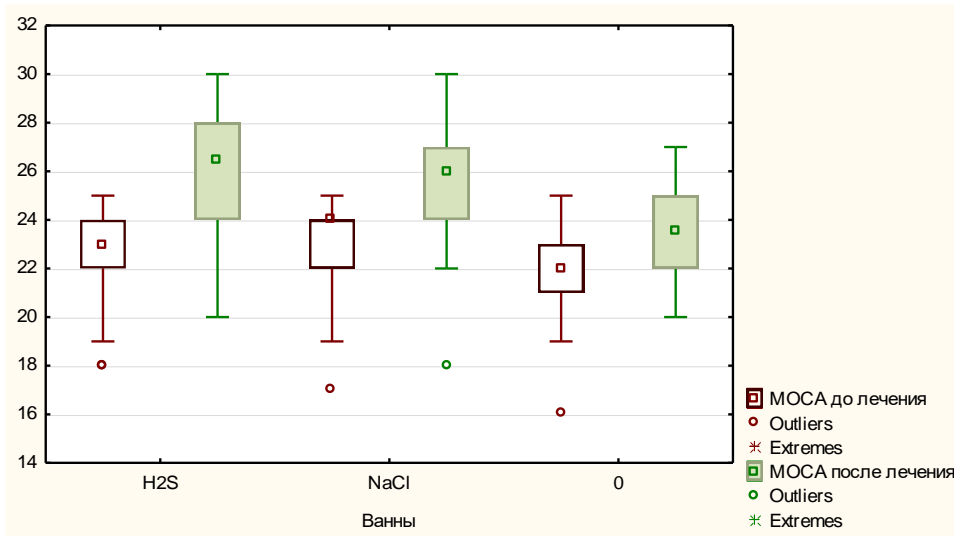


Рис. 4.10 Динамика когнитивных функций по Монреальской шкале когнитивной оценки (МОСА) у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

При анализе шкалы FAB до и после лечения не выявлено динамики ни в одной из групп (рис.4.10) (табл. 4.5).

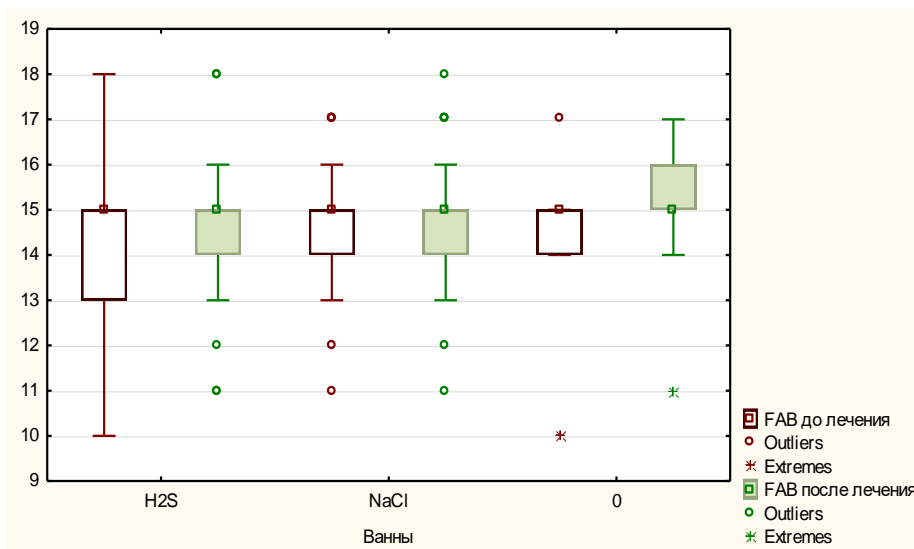


Рис. 4.11 Динамика когнитивных функций по шкале FAB у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

Таким образом при изучении динамики когнитивного статуса у пациентов с ХИМ на фоне СКЛ выявлено улучшение когнитивных функций по критерию Вилкоксона по шкалам MMSE и MoCA у пациентов, получавших стандартный курс СКЛ, как с использованием сероводородных, так и хлоридно-натриевых бромных ванн в комбинации с грязелечением. Сравнение когнитивных функций по шкале

MoCA после СКЛ выявило достоверную разницу между группами пациентов, получавших бальнеолечение природными факторами курорта «Ключи» и группой сравнения, которые не проходили курс лечения. У пациентов, получавших базовый курс с использованием ХНБ ванн в отличие от группы сравнения выявлена достоверная разница по увеличению скорости слов за 1 минуту и аллопсихической ориентации. У пациентов, получавших сероводородные ванны, по сравнению с 3 группой улучшился показатель внимания и счёта. Нахождение на курорте без лечения на динамику когнитивных функций не влияет.

4.4. Сравнительный анализ уровня нейротрофических факторов (BDNF, CNTF) у пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии

При проведении сравнительного анализа уровня BDNF в периферической крови выявлено статистически значимое повышение уровня мозгового нейротрофина, как у пациентов принимавших базовое СКЛ с применением сероводородных ванн (1 группа, $P_{\text{wilc}}=0,008$), так и у пациентов принимавших базовый курс СКЛ с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн (2 группа, $P_{\text{wilc}}=0,006$). У пациентов, находившихся на курорте без лечения, динамики уровня BDNF не выявлено ($P_{\text{wilc}}=0,8$). Достоверная значимость различий, согласно критерия Манна-Уитни, между группами после лечения не обнаружена (рис. 4.12) (табл. 4.6).

Табл. 4.6 Динамика содержания нейротрофических факторов (BDNF, CNTF) в периферической крови у пациентов с ХИМ до и после СКЛ

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа		p M-W после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
BDNF	2,9 [2,3-3,8]	4,3 [2,5-6,4]*	3,9 [2,5-5,2]	5,4 [2,8-7,0]*	2,0 [1,4-3,5]	2,5 [0,8-4,7]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05

CNTF	505,0 [359,7 - 548,8]	498,3 [425,7 - 515,4]	468,3 [394,7 - 642,9]	403,7 [347,1 - 547,3] *	392,1 [241,5 - 542,7]	253,1[147, 6-358,6]	p M-W1-2>0,05 p M-W2-3>0,05 p M-W1-3>0,05
------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------	------------------------	---

Примечания: * - достоверность различий по критерию Вилкоксона у пациентов до и после СКЛ $P_{wilc} < 0,05$; ** Достоверность различий по критерию Манна-Уитни у пациентов разных групп лечения после СКЛ $p_{M-W} < 0,05$.

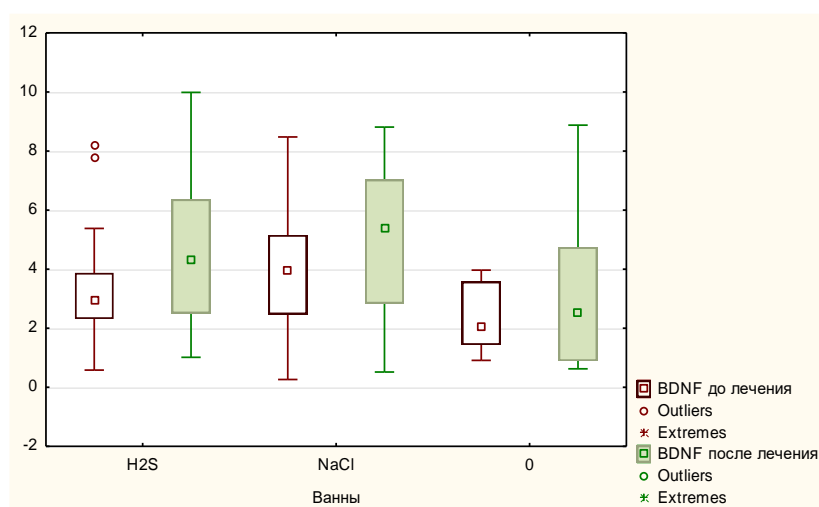


Рис 4.12 Динамика уровня BDNF в периферической крови у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению.

Анализ уровня CNTF в периферической крови у пациентов до и после лечения в первой ($P_{wilc} = 0,1$) и третьей ($P_{wilc} = 0,6$) группах не выявил статистически значимых изменений. У пациентов 2 группы произошло статистически значимое снижение цилиарного фактора ($P_{wilc} = 0,04$). Достоверная значимость различий, согласно критерия Манна-Уитни, между группами после лечения не обнаружена (рис. 4.13) (табл. 4.6).

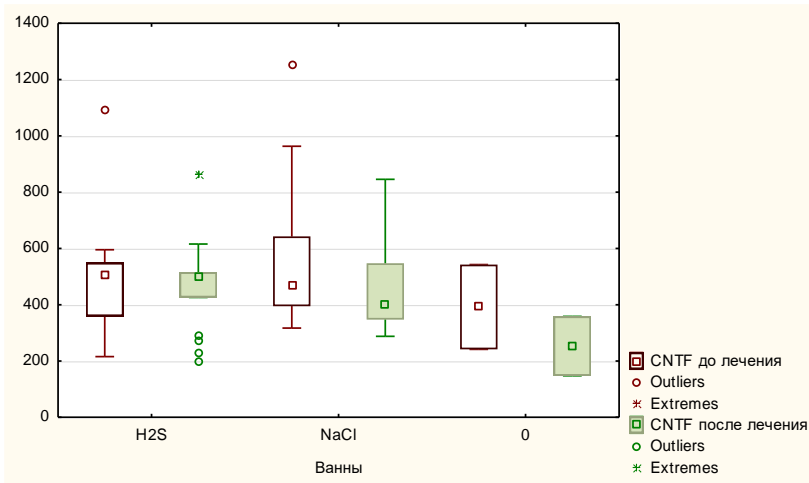


Рис 4.13 Динамика уровня BDNF в периферической крови у пациентов с ХИМ в разных группах по лечению

Таким образом, применение укороченного 14-дневного курса СКЛ с использованием как СВ, так и ХНБ ванн в комбинации с грязелечением, увеличивает уровень мозгового нейротрофического фактора в периферической крови. Применение ХНБ ванн и грязелечения достоверно снижает уровень цилиарного фактора в периферической крови, укороченный 14-дневный курс СКЛ с применением СВ не влияет на динамику цилиарного фактора.

Нахождение на курорте без СКЛ у пациентов с ХИМ не выявил динамики изучаемых нейротрофических факторов.

4.5 Динамика показателей ВНС пациентов с ХИМ до и после бальнеотерапии

Табл. 4.7 Динамика показателей ВНС у пациентов с ХИМ до и после СКЛ

Шкалы	1 группа		2 группа		3 группа		p M-W после лечения
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Вопросник вегетативн ых изменений А.М Вейна	35,0 [26,0- 41,0]	32,0 [19,0- 40,0]	28,5 [23,0- 37,0]	30,0 [23,0- 35,0]	34,0 [16,0- 47,0]	32,0 [23,0- 39,0]	p M-W1- 2>0,05 p M-W2- 3>0,05 p M-W1- 3>0,05
Вегетативн ый индекс Кердо (ВИК)	2,8[- 4,3- 17,5]	3,1 [- 6,3- 10,3]	-3,0 [- 13,9- 5,9]	-5,2 [- 12,9- 5,8]	-2,03 [- 12,5- 8,9]	5,2 [1,3- 13,2]	p M-W1- 2>0,05 p M-W2- 3>0,05 p M-W1- 3>0,05

При анализе динамики вегетативного статуса у пациентов с ХИМ до и после лечения по тесту А.М Вейна и вегетативному индексу Кердо не выявлено ни в одной из групп динамики до и после лечения.

При изучении динамики по данным ХМ ЭКГ и АД и ДС БЦА статистических изменений по исследуемым параметрам не выявлено.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Пример 1

Больная А. 63 года, пенсионер. Поступила на санаторно-курортное лечение с жалобами на снижение памяти на недавние события, повышенную тревожность. Снижение памяти отмечает в течение 5 лет усиливающееся со временем. В неврологическом статусе: незначительная сглаженность носогубной складки слева, повышение сухожильных рефлексов с левой стороны, мышечная сила 4,5 балла с левых конечностей, трофика мышц сохранена. Адиадохокинез слабopоложительный слева. В позе Ромберга устойчива, при пальценосовой пробе дисметрия слева. Патологических стопных знаков нет. ХМ ЭКГ и АД: достоверных данных за ишемические изменения не выявлено. Динамика АД: характерна для систоло-диастолической артериальной гипертензии в течение времени наблюдения. УЗДГ БЦА: признаки нестенозирующего атеросклероза экстракраниального отдела БЦА, извитости ВСА и ПА справа в первом сегменте.

Нейропсихологическое тестирование: Спилбергера-Ханина Ситуативная тревожность 50 баллов, личностная тревожность 62 балла (высокий уровень ситуативной и личностной тревожности), CES-d 29 баллов (депрессия) MMSE 26 баллов, MoCA тест 23 балла, FAB 14 баллов. Количественное содержание НТФ в сыворотке крови BDNF = 2,804 нг/мл. CNTF = 397,5 пг/мл

Диагноз: ЦВБ. Артериальная гипертензия 3 ст., 2 ст., р.4. Хроническая ишемия мозга. Легкие преддементные когнитивные нарушения.

В течение 14 дней пациентка получала общие сероводородные ванны в концентрации 60–120 мг/л, минерализацией 3,2-3,7 г/л, температурой 36-38°C, продолжительностью 8–10 минут, через день количеством 7 процедур, иловые сульфидные грязи с минерализацией 1,5-2,5 г/л на воротниковую зону и верхние конечности температурой 38-40°C при продолжительности 10–15 минут, 7 процедур, чередуя с ваннами, массаж спины количеством 10 процедур, ЛФК. По окончании стандартного укороченного 14-дневного курса реабилитации выявлено уменьшение

субъективных жалоб, положительная динамика при нейропсихологическом обследовании и увеличение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора в периферической крови.

Нейропсихологическое тестирование: Спилбергера-Ханина Ситуативная тревожность 47 баллов, личностная тревожность 60 балла, CES-d 28 баллов, MMSE 29 баллов и МоСА тест 30 баллов, FAB = 16 баллов. Количественное содержание BDNF в сыворотке крови = 7,894 нг/мл. CNTF = 3,387

Пример 2

Больная К 69 лет поступила на санаторно – курортное лечение с жалобами на снижение памяти, головные боли давящего характера выраженные в ночное время, головокружение, шум в голове. В неврологическом статусе повышение сухожильных рефлексов слева, незначительная сглаженность носогубной складки слева, мышечная сила 4 балла с левой руки и ноги, трофика мышц не нарушена, адиадохокинез положительный слева. В позе Ромберга пошатывается, ПНП - дисметрия с обеих рук, положительные симптомы орального автоматизма, патологических стопных знаков нет. ХМ ЭКГ и АД (на фоне приёма эналаприла 20 мг): достоверных данных за ишемические изменения не выявлено. Динамика АД в пределах нормальных значений в течение времени наблюдения. УЗДГ БЦА. Признаки нестенозирующего атеросклероза экстракраниального отдела БЦА. Утолщение КИМ Извитость ПА и ВСА.

Нейропсихологическое тестирование: Спилбергера – Ханина Ситуативная тревожность 56 баллов, личностная тревожность 50 балла, CES-d 24 балла, MMSE 22 баллов и МоСА тест 23 балла, FAB = 17 баллов. Количественное содержание BDNF в сыворотке крови = 6,159 нг/мл. CNTF = 336,6 пг/мл

Диагноз: ЦВБ. Артериальная гипертензия 1 ст., 2 ст., риск 2. Признаки нестенозирующего атеросклероза экстракраниального отдела БЦА. ХИМ 2 ст. Умеренные когнитивные нарушения. В течение 14 дней пациентка получала общие

ХНБ ванны, минерализацией 12-24 г/л, температурой 36-38°C, продолжительностью 8–10 минут, через день количеством 7 процедур, иловые сульфидные грязи с минерализацией 1,5-2,5 г/л на воротниковую зону температурой 38-42°C при продолжительности 10–15 минут, 7 процедур, чередуя с ваннами, массаж спины количеством 10 процедур, ЛФК. По окончании стандартного укороченного 14-дневного курса реабилитации выявлено уменьшение субъективных жалоб (уменьшение интенсивности и частоты головных болей, уменьшение головокружения, снижение шума в ушах) положительная динамика при нейропсихологическом обследовании и увеличение количественного содержания BDNF и снижение CNTF в периферической крови.

Нейропсихологическое тестирование: Спилбергера-Ханина Ситуативная тревожность 56 баллов, личностная тревожность 50 балла, CES-d 24 балла, MMSE 26 баллов и MoCA тест 24 балла, FAB = 17 баллов. Количественное содержание BDNF в сыворотке крови = 8,763 нг/мл. CNTF = 287,8 пг/мл

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи с высокой социальной значимостью и распространённостью хронических форм цереброваскулярных заболеваний остаётся актуальным дальнейшее изучение их патогенеза и влияния различных видов традиционного восстановительного лечения на нейропластические процессы головного мозга.

В нашем исследовании была поставлена цель: изучить клинико-неврологический, эмоциональный, когнитивный статус и количественное содержание нейротрофинов в сыворотке крови у пациентов с I-II стадией хронической ишемии головного мозга до и после различных видов бальнеотерапии в условиях курорта «Ключи».

С этой целью нами исследованы 73 пациента с I-II стадией хронической ишемии мозга, среди которых были 13 мужчин и 60 женщин. Средний возраст пациентов составил 63,0 [56,0-69,0] лет.

В качестве критериев включения в основную группу наблюдения пациентов использовались: наличие факторов риска развития сосудистых церебральных нарушений (артериальная гипертензия 1-2 степени и/или атеросклероз брахиоцефальных артерий (БЦА)), субъективные признаки когнитивных нарушений в виде жалоб на снижение памяти, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: соматические заболевания в стадии декомпенсации, мозговые инсульты в анамнезе, злокачественные новообразования (в том числе и в анамнезе), аутоиммунные заболевания, эндокринные заболевания, инфаркт миокарда в течение последних 6 мес., инфекционная патология в острой фазе заболевания.

Таким образом, все пациенты группы наблюдения предъявляли субъективные жалобы на нарушения памяти. Средняя продолжительность субъективных симптомов когнитивной дисфункции по анамнезу заболевания составила 5 [3-6] лет. По этиологии сосудистого процесса обследованные были разделены на 3 группы: 1-

ю группу составили 46 пациентов (63,0%), которые имели гипертоническую болезнь в сочетании с атеросклеротическим поражением БЦА, 14 человек (19,2%) 2-й группы имели признаки атеросклероза БЦА без гипертонической болезни и 13 человек (17,8%) 3-й группы имели гипертоническую болезнь без признаков атеросклероза. По ИМТ в выборке 19 (26,0%) человек имели нормальную массу тела, 28 (38,4%) пациентов - избыточную массу тела, 26 (35,6%) обследованных имели ожирение различной степени. Коэффициент атерогенности был повышен у 24 (32,8%) пациентов. Четверо мужчин отметили, что курят. Курящих женщин в выборке не было.

В соответствие с дизайном исследования все пациенты с признаками хронической недостаточности мозгового кровообращения были нами комплексно обследованы до и после 14-дневного курса санаторно-курортного лечения.

Методы исследования включали общеклиническое, неврологическое обследование (шкала National Institutes of Health- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH-NINDS), шкала повседневной активности Бартел). Пациентам проведено психометрическое тестирование с изучением шкалы депрессии центра эпидемиологических исследований (CES-D), теста реактивной и личностной тревожности Спилбергера – Ханина, краткой шкалы изучения когнитивного статуса (Mini Mental State Examination), Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (МОСА), батареи лобных функций. Артериальная гипертензия была верифицирована в ходе планового суточного мониторинга артериального давления с помощью носимого кардиорегистратора «Кардиотехника-4-АД-3»(М) (производитель ЗАО «Инкарт» РФ). Для верификации атеросклероза БЦА всем пациентам проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование с помощью УЗ-сканера «Logiq 7» линейными датчиками 7,5 и 2,5 МГц (производитель General Electric Healthcare, Китай по лицензии США). Для определения сывороточных нейротрофических факторов BDNF, CNTF использовался сэндвич метод ИФА с помощью наборов фирмы «Clone Cloude

Corp» (USA). Статистическая обработка результатов проводилась на IBM PC с помощью интегрированного пакета для статистического анализа «Statistica v6».

Нами были поставлены задачи оценить неврологический, когнитивный, эмоциональный статус и количественное содержание нейротрофических факторов BDNF и CTNF в сыворотке крови пациентов с хронической ишемией мозга в зависимости от пола, возраста, факторов сосудистого риска до проведения курса лечения на курорте «Ключи» в сравнении с контрольной группой (15 человек без признаков ХИМ, сопоставимых по полу и возрасту).

При объективном осмотре в неврологическом статусе были выявлены: эмоциональные и мнестические расстройства различной степени выраженности (100%), симптомы орального автоматизма (73%), пирамидная недостаточность лёгкой степени (59%), нарушение координации движений (31%), амиостатический синдром (18%), нарушение процессов конвергенции (12%). Шкала повседневной активности Бартел показала более низкий уровень повседневной активности у пациентов с ХИМ 95,0 [95,0-100,0] по сравнению с контрольной группой. По данным NIH – NINDS определено, что пациенты с ХИМ имеют более выраженный неврологический дефицит 2,5 [2,0-3,0] в отличие от здоровых. При этом у пациентов, имеющих среди факторов сосудистого риска как изолированную АГ, так и АГ в сочетании с атеросклерозом уровень неврологического дефицита была выше, чем у пациентов, не имеющих признаков АГ. Этим подтверждается гипотеза, что АГ вносит более существенный вклад в формирование неврологического дефицита при медленно-прогрессирующих формах цереброваскулярной недостаточности.

При исследовании эмоциональной сферы определено, что уровень депрессии по шкале CES-D у пациентов с ХИМ статистически не отличается от здоровых пациентов. При этом у больных с изолированной АГ в качестве фактора риска уровень депрессии был статистически выше, чем у пациентов с атеросклерозом. При изучении реактивной и личностной тревожности выявлено, что пациенты с ХИМ имеют достоверно более высокий уровень как реактивной, так и личностной

тревожности, по сравнению с относительно здоровыми людьми, при этом различий по факторам сосудистого риска выявлено не было. Пациенты женского пола имели более выраженную ситуативную тревожность по сравнению с пациентами мужского пола.

При исследовании основного блока - когнитивных функций с помощью шкал MMSE, FAB, MoCA у всех пациентов с ХИМ до применения санаторно-курортных факторов лечения были выявлены статистически значимые когнитивные нарушения по сравнению с группой контроля. В структуре шкалы MMSE основной группы наблюдения выявлены существенные сдвиги по следующим категориям: аллопсихическая ориентация, внимание и счёт, память, перцептивно-гностическая сфера. Анализ когнитивного домена MoCA теста у пациентов показал нарушения оптико-пространственной деятельности, внимания и счета, названия предметов, абстрактного мышления, отсроченного воспроизведения слов (памяти), аллопсихической ориентации. При анализе структуры FAB статистически значимые различия относительно группы контроля получены по категориям: обобщение, беглость речи, динамический праксис, усложненная реакция выбора.

Можно сделать вывод, что при хронической форме сосудистой патологии головного мозга преобладали нейродинамические и регуляторные когнитивные нарушения, связанные с дисфункцией соответственно I (энергетического, лимбико-ретикулярный комплекс) и III (аналитико-синтетического, лобная доля) структурно-функциональных блоков. Это проявлялось ослаблением внимания, замедленностью психической деятельности, снижением речевой активности, нарушением планирования, организации и контроля деятельности, снижением памяти, что соответствовало в большинстве случаев (80% пациентов) степени легких и умеренных когнитивных нарушений. Однако в 20% случаев у пациентов, приехавших на курорт, были выявлены когнитивные расстройства в стадии деменции. Это подтверждает устойчивое мнение о патогенезе когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга и их связь с феноменом

корково-подкоркового разобщения и нарушением фронто-стриарных нейрональных связей. Выявленные расстройства памяти у обследованных пациентов, наиболее вероятно вторичны либо связаны со смешанным сосудисто-нейродегенеративным генезом когнитивных расстройств.

Как и следовало ожидать, при анализе показателей шкал MMSE и MoCA по возрастным группам, выявлено усиление когнитивного дефицита в возрастной группе старше 70 лет. Известно, что возраст в значительной степени определяет состояние когнитивной сферы пациентов.

При ранжировании шкалы MoCA по факторам сосудистого риска выявлены достоверно значимое ухудшение когнитивных функций у лиц, имеющих сочетание АГ с атеросклерозом ($MoCA = 23,0[20,5-24,0]$, $p \text{ M-W} = 0,004$). Данный факт свидетельствует о синергетическом эффекте факторов риска при прогрессировании сосудистых когнитивных расстройств.

Исследование концентрации мозгового нейротрофического фактора в периферической крови у пациентов с ХИМ $3,45[2,30-4,75]$ не выявило статистических различий с группой контроля $1,88[1,50-3,87]$, однако BDNF положительно коррелировал с данными MoCA-теста ($R=0,695$). На наш взгляд, данные могут стать достоверными при увеличении выборки, а тесная корреляционная связь демонстрирует вовлечение BDNF в механизмы нарушения памяти. В литературе представлены данные о корреляции уровня BDNF с тяжестью деменции при болезни Альцгеймера (Гомазков О.А., 2013, Laske C. et al., 2006, Aliaga E., Silhol M. Bonneau N., Maurice et al, 2010, O'Bryant S.E., Hobson V.L., Hall J.R. et al., 2011). Мнения авторов расходятся, некоторые считают, что уменьшение BDNF может составлять отсутствие трофической поддержки с увеличением накопления бета-амилоида и, таким образом, способствовать прогрессированию дегенерации конкретных областей. Другие авторы получили повышение содержания BDNF в периферической крови, что объясняют компенсаторным механизмом на ранних стадиях болезни Альцгеймера. Полученные в нашем исследовании

результаты свидетельствуют о вовлечении BDNF в процессы органического сосудистого поражения головного мозга. При этом у мужчин уровень BDNF был статистически ниже (2,00[0,91-3,25] нг/мл), чем у женщин (3,66[2,40-5,20] нг/мл, p M-W=0,003).

По результатам работы впервые получены интересные факты, что количественное содержание BDNF в периферической крови тесно коррелировало с уровнем ЛПВП ($R=0,364$ $p<0,05$) и у пациентов, имеющих фактор риска атеросклероз БЦА, наблюдается наиболее низкое содержание BDNF (2,33[1,44-3,62] нг/мл, p M-W 0,004). Вероятно, это можно интерпретировать, как сопряженность BDNF с антиатеросклеротическими механизмами и его истощение при прогрессировании сосудистого процесса. Патогенетические механизмы участия данного нейротрофина в процессах атерогенеза требуют дальнейшего углубленного изучения.

В свою очередь, в нашем исследовании впервые продемонстрировано, что уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови при хроническом сосудистом поражении головного мозга имеет обратный вектор и, напротив, повышается при наличии следующих факторов сосудистого риска: у пациентов старше 70 лет (CNTF= 684,6[569,8-963,1] пг/мл), при ожирении (3 группа по ИМТ 529,5[438,8-585,6] пг/мл), а также дает прямую корреляционную зависимость с продолжительностью заболевания ($R=0,366$, $p=0,02$), возрастом ($R=0,454$, $p=0,003$), ночным индексом гипертензии, как систолическим ($R=0,67$, $p=0,0002$), так и диастолическим ($R=0,45$ $p=0,02$), дневным ($R=0,35$, $p=0,04$) и суточным ($R=0,38$, $p=0,02$) пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии как слева ($R=0,389$, $p=0,01$), так и справа ($R=0,395$, $p=0,01$). Повышение уровня CNTF в сыворотке крови, вероятно, обусловлено тем, что молекулы CNTF в нормальных условиях присутствуют внутри клетки и при повреждении мозговой ткани оказываются во внеклеточной среде.

Следующий блок задач нашей работы включал исследование влияния курса

санаторно-курортного лечения курорта «Ключи» на показатели когнитивного, эмоционального статусов и количественное содержание нейротрофических факторов пациентов с хронической ишемией мозга. Кроме того, важным было провести сравнительный анализ влияния бальнеолечения с применением сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн курорта на изучаемые показатели.

Для решения этих задач, исследуемые нами 73 пациента, в зависимости от выбора бальнеотерапии, были разделены на 3 группы. В первую группу входили 30 пациентов, которые получали бальнеотерапию с использованием общих сероводородных ванн числом 7 с концентрацией H_2S 60-120 мг/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8-10 минут, грязевые аппликации на воротниковую зону температурой 38-40 °С № 7, массаж №8, ЛФК ежедневно. Вторую группу составляли 32 пациента, которые получали бальнеотерапию с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн (ХНБ), минерализацией 6-12 г/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8-10 минут, числом 7; грязевые аппликации на воротниковую зону температурой 38-42 °С числом 7, массаж №8, ЛФК ежедневно. Третью группу составили 11 пациентов с ХИМ, которые находились на курорте «Ключи» без бальнеогрязелечения для оценки влияния общеклиматических факторов.

После санаторно-курортного лечения у пациентов, принимавших бальнеотерапию с использованием сероводородных и хлоридно-натриевых бромных ванн в сочетании с грязелечением, произошло уменьшение всех субъективных жалоб, наибольшее количество пациентов отметили улучшение памяти по сравнению с пациентами 3 группы. Анализ эмоционального статуса продемонстрировал, что применение бальнеопелоидотерапии (1 и 2 группа) и нахождение на курорте без лечения (3 группа) не повлияли на степень депрессии и личностной тревожности. Применение стандартного курса санаторно-курортного

лечения с применением обоих типов ванн и пелоидотерапии приводит к снижению уровня ситуативной тревожности.

При изучении динамики когнитивного статуса у пациентов с ХИМ на фоне санаторно-курортного лечения выявлено улучшение когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA у пациентов, получавших стандартный курс, как с использованием сероводородных, так и хлоридно-натриевых бромных ванн. Нахождение на курорте без лечения на динамику когнитивных функций не влияло.

При проведении сравнительного анализа уровня BDNF в периферической крови выявлено статистически значимое повышение содержания мозгового нейротрофина в сыворотке периферической крови, как у пациентов принимавших стандартный курс санаторно-курортного лечения с применением сероводородных ванн (1 группа, $P_{\text{wilc}}=0,008$), так и у пациентов, принимавших хлоридно-натриевые бромные ванны (2 группа, $P_{\text{wilc}}=0,006$). Достоверное снижение цилиарного фактора ($P_{\text{wilc}}=0,04$) произошло у пациентов 2 группы, которые принимали стандартный курс лечения на курорте «Ключи» с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн. Нахождение на курорте пациентов с ХИМ без санаторно-курортного лечения не выявило ($P_{\text{wilc}}=0,8$) динамики исследованных в работе нейротрофических факторов.

Переходя к обсуждению данного аспекта, нужно сказать, что изученные на сегодняшний день механизмы воздействия бальнеофакторов при сердечно-сосудистых заболеваниях включают периферические и центральные механизмы воздействия на гемодинамику, артериальное давление, вязкость крови и микроциркуляцию. Например, механизм реализации антигипертензивного действия хлоридных натриевых йодобромных ванн минерализации 24 г/л, по мнению Е.В.Владимирского, заключается в снижении активности симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, активации системы опиоидных пептидов с повышением содержания эндорфинов в крови, увеличении синтеза миокардиоцитами предсердного натрийуретического пептида, простагландина E2 и

простациклина клетками кожи и эндотелием сосудов, уменьшением выброса тромбоксана и серотонина тромбоцитами, увеличением содержания в крови универсального адаптогена — интерлейкина-1[25].

Полученные в нашей работе результаты расширяют гипотезу и свидетельствуют об общем интегративном влиянии природных факторов курорта «Ключи» на трофическое обеспечение процессов пластичности нервной системы посредством повышения BDNF. В свою очередь, увеличение количественного содержания BDNF способствует улучшению когнитивного и эмоционального статуса пациентов, уменьшению субъективных жалоб пациентов на снижение памяти и внимания. Уменьшение содержания цилиарного нейротрофина в сыворотке крови является также положительным аспектом действия природно-зональных факторов курорта «Ключи» и косвенно свидетельствует об антиапоптотическом их действии и уменьшении степени повреждения клеточных мембран нейроцитов.

Таким образом, проведенное обследование пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения до и после санаторно-курортного лечения позволили получить новые знания об участии нейротрофических факторов в патогенетических механизмах развития когнитивных нарушений и влияние на них бальнеогрязевых факторов курорта «Ключи». Данный аспект раскрывает новые горизонты изучения саногенетических механизмов санаторно-курортного лечения при различных заболеваниях и требует продолжения исследовательских работ.

ВЫВОДЫ

1. Когнитивные нарушения пациентов, обследованных до лечения, имели нейродинамический и регуляторный характер, различную степень выраженности, проявлялись ослаблением внимания, замедленностью психической деятельности, снижением речевой активности, нарушением динамического праксиса, снижением памяти, что характерно для дисфункции I (энергетического, лимбико-ретикулярный комплекс) и III (аналитико-синтетического, лобная доля) структурно-функциональных блоков.

2. Внутригрупповой анализ показал, что пациенты женского пола имели более высокую ситуативную тревожность (46,5[38,0-54,0], p M-W=0,005), чем пациенты мужского пола (36,0[29,0-41,0]). Показатели когнитивного дефицита были больше у пациентов с хронической ишемией мозга в возрастной группе старше 70 лет и имели стадию легкой деменции. Степень когнитивных нарушений и уровень депрессии были достоверно выше у пациентов при сочетании артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий.

3. Среди обследованных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения выявлено существенное снижение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у пациентов, имеющих фактор риска в виде атеросклероза брахиоцефальных артерий (2,33[1,44-3,62] нг/мл) и у мужчин при разделении по полу (2,0[0,91-3,25] нг/мл, p M-W=0,003). Обнаружена положительная корреляционная связь уровня BDNF с липопротеидами высокой плотности ($R=0,364$ $p=0,007$), что свидетельствует об антиатеросклеротической направленности действия нейротрофина.

4. Уровень цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке крови имеет обратный вектор и повышается при наличии следующих факторов сосудистого риска: у пациентов старше 70 лет (684,6[569,8-963,1] пг/мл), при ожирении (3 группа по ИМТ 529,5[438,8-585,6] пг/мл), а также дает прямую корреляционную зависимость с продолжительностью заболевания ($R=0,366$, $p=0,02$),

возрастом ($R=0,454$, $p=0,003$), ночным индексом гипертензии, как систолическим ($R=0,67$, $p=0,0002$), так и диастолическим ($R=0,45$, $p=0,02$), дневным ($R=0,35$, $p=0,04$) и суточным ($R=0,38$, $p=0,02$) пульсовым артериальным давлением и процентом стеноза внутренней сонной артерии как слева ($R=0,389$, $p=0,01$), так и справа ($R=0,395$, $p=0,01$).

5. Стандартный курс бальнеогрязелечения на курорте «Ключи» с использованием как хлоридно-натриевых бромных ванн, так и сероводородных ванн улучшает субъективное состояние пациентов с хронической ишемией мозга, понижает уровень ситуативной тревожности, улучшает когнитивные функции по шкалам MMSE и MoCA, увеличивает концентрацию мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в периферической крови, что говорит об активации трофических процессов в головном мозге и эффективности реабилитационных мероприятий. Применение бальнеотерапии в виде хлоридно-натриевых бромных ванн приводит к значимому снижению цилиарного нейротрофического фактора (CNTF).

6. Воздействие природно-зональных факторов курорта «Ключи» без проведения комплекса лечения (3 группа) оказывает положительное влияние на общее самочувствие, состояние неврологического статуса, повседневной активности и степени реактивной тревожности пациентов, но не влияет на когнитивные функции и уровень нейротрофинов.

7. Сравнительный анализ терапевтической эффективности методик лечения показал, что 14-ти дневный курс бальнеогрязелечения с использованием хлоридно-натриевых бромных ванн оказывает наиболее существенное влияние на уровень тревожности и содержание CNTF у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией, чем использование сероводородных ванн.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с жалобами на нарушение памяти и внимания, пребывающих на санаторно-курортные виды лечения, показано определение когнитивного статуса с использованием шкал MMSE, MoCA, FAB, а также проведение объективного поиска факторов сосудистого риска в виде общеклинических, биохимических анализов крови, исследования липидного спектра, УЗДГ БЦА и СМ АД.

2. Пациентам с хронической ишемией мозга целесообразно включать в реабилитацию курс санаторно-курортного лечения с использованием общих хлоридно-натриевых бромных ванн, минерализацией 6-12 г/л, температурой 36 °С, продолжительностью 8-10 минут, числом 7 либо естественных сероводородных ванн с содержанием сероводорода 60-120 мл/л и минерализацией от 3,2 до 3,7 г/л, температурой 36-38°С, продолжительностью 8–10 минут, через день №7 в сочетании с аппликациями иловой сульфидной грязи числом 7, массаж №8, ЛФК ежедневно.

3. Определение количественного содержания мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) в сыворотке периферической крови может быть использовано в качестве объективного маркера выраженности когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга и выступать показателем непосредственной терапевтической эффективности лечебных санаторно-курортных факторов.

Список литературы

1. Абрамович С.Г. Бальнеотерапия хлоридными натриевыми минеральными водами при артериальной гипертензии / С.Г.Абрамович, А.Г.Куликов, А.Ю.Долбилкин / Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. - 2015.№1(14).- С.47-52.
2. Абрамович С.Г. Применение лечебных физических факторов у больных гипертонической болезнью пожилого возраста/ С.Г.Абрамович, Е.О.Коровина //Сибирский медицинский журнал - Иркутск. 2008. Т. 79. № 4. - С. 5-8.
3. Абрамович С.Г. Медико-биологическое обоснование применения физических методов лечения у больных гипертонической болезнью пожилого возраста: Дисс. д-ра. мед. наук. - Томск; 2001.- 234 с.
4. Абрамович С.Г. Немедикаментозное лечение и профилактика ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. / С.Г.Абрамович. - Иркутск. 2005.- 209 с.
5. Абрамович С.Г. Состояние реактивности микрососудов, микроциркуляции и центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью под влиянием лечения сероводородными хлоридными натриевыми водами. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М.: 1989.- 25 с.
6. Абрамович С.Г. Хлоридные натриевые ванны и пелоидотерапия в лечении гипертонической болезни на Иркутском курорте «Ангара»: вопросы механизма действия/ С.Г.Абрамович, Н.А.Холмогоров, А.И.Бараш, Л.В.Запоражан - Иркутск: Сибирский медицинский журнал 2004;45(4): 53-6.
7. Адрющенко А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общей медицинской практики / А.В. Адрющенко, М.Д. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. № 5.- С.11-18.
8. Антипенко Е.А. Хроническая ишемия головного мозга. Современное представление проблемы/ Е.А. Антипенко, А.В.Густов/ Медицинский совет – 2016 №19. – С.38-43

9. Антонюк М.В. Бальнеотерапия при заболеваниях сердечно-сосудистой системы /М.В.Антонюк/ Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2015. №3(61). - С. 87-95.
URL: <https://yadi.sk/i/ubOsY9zOhdKtt>. (15.03.2018)
10. Антонюк М.В. Профилактика и восстановительное лечение ишемической болезни сердца. /М.В.Антонюк, Т.А.Гвозденко/ LAP LAMBERT: Academic Publisting,- 2011. - 240 с.
11. Балабанова И.А. Хлоридные натриевые йодобромные воды в профилактике и лечении больных атеросклерозом сосудов головного мозга с нарушением мозгового кровообращения. Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М.: 1984.- 41с
12. Балунов О.А. Динамика очаговых неврологических нарушений у больных, перенесших инсульт / О.А. Балунов, Я.Н. Кушниренко / Журн. нев рол. и психиатр. - 2001. № 5.- С. 4–8.
13. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс/пер с англ. под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2007.- С.45
14. Бараш Л.И. Клинико-функциональное обоснование применения лечебных физических факторов у больных гипертонической болезнью на курорте и в условиях стационара. Автореф. дис. канд. мед. наук. - Томск; 2004.- 23 с.
15. Батаршев А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. - СПб.: Речь, 2005. С.44-49.
16. Белоусова Н.П. Взаимосвязь когнитивных нарушений и уровня BDNF у лиц молодого возраста/ Н.П. Белоусова, О.А. Громова, Е.Г.Пепеляев и соавт./ Медицина в Кузбасе Т.16 №4 - 2017 39-43 С.
17. Бойко, А.Н. Нейропротекция – новое направление в лечении рассеянного склероза/ А.Н. Бойко, С.В Петров, Е.И.Гусев // Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. - М.: -«Миклош».- 2004. - С.452-472.
18. Болдырев А.А. Нейрохимия / А.А.Болдырев, Н.Д.Ещенко, В.А.Илюха, Е.М.Кяйвярейн. – М.: Дрофа, 2010.–400с.

- 19.Бородинова А.А. Саложин С.В. Различия биологических функций BDNF и pro-BDNF в центральной нервной системе. / А.А. Бородинова С.В.Саложин // Журнал высшей нервной деятельности том 66, №1. - 2016 с.3-23
- 20.Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев [и др.]. – М.: Медицина, 1991. – 624 с
- 21.Верещагин Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии/ Н.В. Верещагин, В.А.Моргунов, Т.С. Гулевская. - М.: Медицина, 1997.- 287 с.
- 22.Вериго Н.С. Современные представления о минеральных водах и механизмах их действия на организм / Н.С.Вериго, В.С. Улащик / Здоровоохранение - Минск.2012. №4. С. 39-48.
- 23.Владимирский Е.В. Гемодинамические и гормонально - гуморальные механизмы формирования гипертонической болезни и её амбулаторная бальнеотерапия. Автореф. дис. д-ра мед. наук. - Екатеринбург; 1995. – 48с.
- 24.Владимирский Е.В. Проблемы антигипертензивной бальнеотерапии. / Е.В. Владимирский, Т.Н. Фильцагина / Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры 5, - 2013 - С.40-45.
- 25.Владимирский Е.В. Проблемы антигипертензивной бальнеотерапии. Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК./ Е.В. Владимирский, Т.Н. Фильцагина. - 2013; 5: - С.40-45.
- 26.Владимирский Е.В.Гипотензивная бальнеотерапия./ Е.В.Владимирский, Т.Н.Фильцагина, И.Н.Солдатенков, В.Д.Тетюнщикова / Современная бальнеофизиотерапия./ Е.В. Владимирский . - Пермь: ПГМА; ПГТУ; 2005:- С.45—55.
- 27.Галлямов А.Г., Влияние комплексного лечения физическими факторами на мозговое кровообращение больных с начальными проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии/ А.Г.Галлямов, Р.Г.Валеев, Н.А.Галлямова // Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК. 2001; 4: 44 – С.5.

28. Герасимова М.М. Хроническая ишемия головного мозга пособие для врачей/М.М.Герасимова.- Тверь, 2014 – С. 7.
29. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга./О.А.Гомзяков. - М 2006; 330 с.
30. Гомазков, О. А. Нейрогенез: монография/ О.А.Гомазков – М.: Икар, 2013. – 136 с.
31. Гомазков, О.А. Нейротрофические факторы мозга: справочно- информационное издание/ О.А. Гомазков.-М.:Cd-версия,2004
32. Гомазков, О.А. Старение мозга и нейротрофическая терапия / О.А.Гомазков – М.: Икар, 2011. – 92 с.
33. Гусев Е.И. Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга/ Е.И. Гусев, А.С.Чуканова / Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2015;115(3): - С. 4-8
34. Гусев Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская / Журн. неврол. и психиатр. - 2003. № 8. Прилож. “Инсульт”. -С. 4–9.
35. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга. / Е.И. Гусев В.И. Скворцова. - М: Медицина 2001; 328 с.
36. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. - М., 2002. С. 85.
37. Дамулин И.В. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге./ И.В.Дамулин, В.А.Парфенов, А.А.Скоромец, Н.Н./Яхно В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). - М., 2003. С. 231–302.
38. Дамулин И.В. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии Клинико-нейропсихологическое и МРТ сопоставление/ И.В.Дамулин, В.Г. Брызжахина, Н.Н.Яхно./ Неврол. журн. - 2004; 4:13- С.8.
39. Дзизинский А.А. Состояние микроцикуляции и центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при лечении хлоридными натриевыми

- ваннами. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры/ А.А.Дзизинский, С.Г.Абрамович, А.А.Федотченко - 1987; 3: 21- С.4.
- 40.Дзизинский А.А. Состояние сосудистой реактивности и центральной гемодинамики у больных гипертонической болезнью при лечении хлоридными натриевыми ваннами. Вопр. курортол., физиотерапии и ЛФК/ А.А.Дзизинский, С.Г.Абрамович, А.А.Федотченко. - 1988; 6: 21- С. 6.
- 41.Дмитриева В.Г. Влияние ишемии на экспрессию генов нейротрофинов и их рецепторов в структурах мозга крыс вне очага повреждения, включая противоположное полушарие./ В.Г. Дмитриева, В.В. Ставчанский, О.В. Поварова и др. / Молекулярная биология том 50, № 5. - 2016, 775-784 с.
- 42.Ефименко, Н. В. Курортное лечение как этап ранней реабилитации больных, перенесших органосохраняющие операции по поводу осложнений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. д-ра мед. наук / Ефименко Н. В. – Пятигорск, 2002. – 46 с
- 43.Живолупов, С.А. Прогностическое значение содержания в крови нейротрофического фактора мозга (BDNF) при терапии некоторых функциональных и органических заболеваний нервной системы с применением адаптола /С.А Живолупов, И.Н Самарцев, А.А. Марченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. - №4. – С. 37-41.
- 44.Захаров В.В. Современные представления о хронической недостаточности мозгового кровообращения/ В.В.Захаров/ РМЖ, - 2014-№16 – С.1188-1192
- 45.Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения// «CONSILIUM MEDICUM» ТОМ №13, № 2, с. 82-90
- 46.Иванов Е. М. Механизмы физиологического и лечебного действия бальнеофакторов/ Е. М. Иванов, М.В. Антонюк // Физиотерапия и курортология/ Под ред. В. М. Боголюбова. Книга I. Гл. 6. М.: Изд-во БИНОМ, - 2008. С. 60-69.

- 47.Ильбачева Т.В. Генетически детерминированное агрессивное поведение и нейротрофические факторы мозга/Т.В. Ильбачева /Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. - Новосибирск 2017 – 101 с.
- 48.Инструкция к набору SEA 011 Ну для определения мозгового нейротрофического фактора мозга (BDNF) методом ИФА - Cloud – Clone Corp. – 2013 – 10с
- 49.Кадыков А.С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия: руководство для врачей / А.С.Кадыков, Л.С.Манвелов, Н.В. Шахпаронова– 3е изд., перераб. и доп. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014.-8с.
- 50.Казаков В. Ф. Бальнеотерапия ишемической болезни сердца./ В. Ф.Казаков, В. Г. Серебряков. - М.:Медицина,2004. - С. 256 -272.
- 51.Каменская Н.С. Общие сульфидные ванны в лечении больных ИБС со стенокардией. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры./Н.С. Каменская - 1979;1; - С.39-41
- 52.Каракулова Ю.В. Мониторирование нейротрофических факторов и когнитивных функций у пациентов с черепно-мозговой травмой/ Ю.В., Каракулова Н.В. Селянина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Т.117 №10 – М.:2017 - С. 34-37.
- 53.Каракулова Ю.В. Роль нейротрофинов в восстановлении после ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии/ Ю.В.Каракулова, Л.Ш. Амирахова // Неврологический журнал, 2014. - №6. – С. 36-39
- 54.Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения./ Ю. А. Карпов, Е. В.Сорокин. - М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 272 с.
- 55.Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации»: Методические указания. М., 2000.

56. Князева Т.А. Физиобальнеотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Практическое руководство/ Т.А.Князева, В.А Балтиева. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. 272 с.
57. Косякова Л.С. Влияние углекислых минеральных ванн различной концентрации на показатели мозгового кровотока у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга/ Л.С. Косякова, И.И.Великанов / Врач аспирант Т.56 №1.3 432-436 с
58. Кривошеев А.Б. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды при метаболическом синдроме / А.Б.Кривошеев, А.Д.Куимов, П.П.Хавин / Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб.физ. культуры. - 2009. № 1. С.40-42.
59. Кулиева А.К. Влияние хлоридных натриевых ванн различной температуры на реологические свойства крови и периферический кровоток у больных гипертонической болезнью На стадии // Вопр. курортол. физиотер. леч. физ. культ.- 1981.- №2.- с.47-50.
60. Куприянова О.О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / О.О. Куприянова, Е.В. Первова и др. Российский кардиологический журнал 2014,2 (106): - С. 6-17
61. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения/О.С.Левин/«CONSILIUM MEDICUM»; Т8; № 8; 83с.
62. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Мет.пособие./ О.С. Левин. –М.:2010. –8 с
63. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: Анахронизм или клиническая реальность?//Журнал Современная терапия в психиатрии и неврологии №3 2012 – 40с.
64. Левин О.С. Клинико-магнитнорезонансно-томографическое исследование дисциркуляторной энцефалопатии с когнитивными нарушениями. Дисс. канд.мед наук./О.С.Левин. - М.: 1996. – 250 с.

65. Левин О.С. Диффузные изменения белого вещества и проблема сосудистой деменции. Достижения в нейрогериатрии. / Под ред. Н.Н.Яхно И.В.Дамулина. - М.: ММА, 1995; - С. 189-228.
66. Локшина А.Б. Легкие и умеренные когнитивные расстройства у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. IX Всероссийский съезд неврологов/ А.Б.Локшина, В.В.Захаров, Н.Н. Яхно. - Ярославль, 2006; С.69.
67. Львова Н.В. Влияние аппликаций пеллоидов различных температур на состояние сердечно – сосудистой системы у больных остеоартрозом в сочетании с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца Н.В.Львова, Ю.Ю. Тупицына, В.К. Орус – Оол, О.Д. Лебедева// Вопросы курортологии, физиотерапии, лечебной физкультуры –М., №5,2009 – С.11-13.
68. Мавраева М.А. Влияние йодобромной воды на морфофункциональные особенности щитовидной железы / М. А.Мавраева, Т. С. Гусейнов / Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. - 2014. №3(28). С. 62-65.
69. Мартынов М.Ю. Энцефабол (пиритинол) в лечении ишемической болезни мозга / М.Ю.Мартынов, А.Н. Бойко / Фарматека. 2006. № 19. С. 46–49.
70. Мельникова Л.В. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий учебное пособие/ Л.В. Мельникова. - Пенза, 2009 – С. 13
71. Парфенов В.А. Диагностика и лечение когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга: результаты всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы ДИАМАНТ/В.А. Парфенов, С.А. Живолупов, К.В. Никулина, И.Е. Повереннова, В.Г. Лапатухин М.Г. Жестикова, Н.Г. Жукова, А.Б. Глазунов/ Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. - №6. – С. 15-23.
72. Персиянова-Дуброва А.Л. Углекислые ванны: современное состояние вопроса / А.Л.Персиянова-Дуброва, Н.В.Львова, Н.Г.Бадалов / Вопр. курортологии, физиотерапии и лечеб. физ. культуры. - 2010. №4. - С.24-6.

73. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение /И.С. Преображенская, Н.Н.Яхно / Неврологический журнал. - 2007. Т. 12. № 5. - С. 45–50.
74. Рафиева, Л. М. Получение рекомбинантных нейротрофинов человека для биомедицинских исследований / Л.М.Рафиева, Д.Р. Сафина, И.В. Демидюк // Вестник МИТХТ. – 2011. – Т. 6, №2. – С. 51 – 57.
75. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю. Реброва - М.: Медиа Сфера, 2006. - 312 с.
76. Роженцов В.В. Утомление при занятиях физической культурой и спортом: проблемы, методы исследования: Монография / В.В. Роженцов, М.М. Полевщиков– М.: Советский спорт, 2006. – 280 с.
77. Рудницкая Е.А. Нейротрофическое обеспечение головного мозга в онтогенезе и при развитии нейродегенеративных заболеваний/ Е.А.Рудницкая, Н.Г. Колосова, Н.А. Стефанова / Вестник московского университета. Серия 16. Биология, №4. - 2016, С.72-82
78. Селянина Н. В. Влияние мозгового нейротрофического фактора на реабилитационный потенциал после черепно-мозговой травмы/ Н.В.Селянина, Ю.В. Каракулова // Медицинский Альманах, 2017 - №6. – 2017 - С.36-39.
79. Сероводородные ванны в лечебно-реабилитационных и профилактических программах: клинические рекомендации. – М. – С. 17-19.
80. Старостина Е.Г. Генерализованные тревожные расстройства и симптомы тревоги в общемедицинской практике / Е.Г. Старостина / Рус. мед. журн. - 2004. № 22. С. 1277–1283.
81. Страмбовская Н.Н. Частота генетического полиморфизма некоторых ростковых факторов у больных хронической ишемией мозга/ Н.Н. Страмбовская // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. №2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-geneticheskogo-polimorfizma-nekotoryh-rostkovykh-faktorov-u-bolnyh-hronicheskoy-ishemiey-mozga> (25.11.2017)

82. Стандарты санаторно – курортного лечения ЗАО «Курорт Ключи»: Пособие для врачей/Ю.П. Спешиллов, Н.О. Боковикова – Пермь: ГУЗ ПОМИАЦ, 2006. – 100с.
83. Титова Г.А. Обоснование применения йодобромных ванн с наличием молекулярного йода у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом сосудов нижних конечностей /Г.А.Титова/ Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. – М.:2004. – 80 с.
84. Тишаков А.Ю. Вариантная климатобальнеотерапия в кардиологии./ А.Ю.Тишаков, Г.Н.Пономаренко, Л.Л. Бобров. - СПб.: Балтика; 2005. 224 с
85. Трусова Н.А. Дисциркуляторная энцефалопатия Letzte wiese отечественной ангионеврологии/ Н.А. Трусова, Н.О.Левина, О.С. Левин / Современная терапия в психиатрии и неврологии - 2016 №2 С.11-17.
86. Трушникова Т.Н. Мозговой и цилиарный нейротрофические факторы у пациентов с рассеянным склерозом /Т.Н.Трушникова, Е.Л.Медведева, Т.В.Байдина, М.А. Данилова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Рассеянный склероз. – Москва, 2014.- Т.114, № 10, вып.2: – С. 33-36
87. Федотченко А.А. Грязелечение (пелоидотерапия) А.А. Федотченко// Сибирский медицинский журнал №6, 2010 С273-275
88. Федорченко А.А. Адренергическая реактивность сердца и сосудов в механизмах развития гипертонической болезни и влияние на неё курортной терапии. Автореф. дис. д-ра. мед. наук. - Томск; 1992. -29 с.
89. Филатова А.Н. Дифференцированное лечение ранних форм цереброваскулярных заболеваний гипертонического генеза различными физическими факторами в санаторно-курортных условиях/ А.Н. Филатова, О.А. Мышенко, В.В. Шпрах // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2001; 29 (5): - С.24-28.
90. Фильцагина Т.Н. Хлоридные натриевые бромйодные воды Пермского края в лечении больных гипертонической болезнью/Т.Н. Фильцагина *Инновационная курортология: настоящее и будущее* – Пермь-Ключи.: 2013 – С.261-265

91. Черевашенко Л.А. Технологии восстановительного лечения больных с хронической ишемией головного мозга на Пятигорском курорте/ Л.А.Черевашенко, И.А.Черевашенко, Н.Н. Куликов / Сборник материалов научно-практической конференции «Актуальные вопросы практической медицины» Лермонтов - 2015 – С.137-139.
92. Черевашенко Л.А. Влияние комплексного курортного лечения больных дисциркуляторной энцефалопатией 1 стадии на показатели качества жизни/ Л.А.Черевашенко, Л.Ю.Дадова, И.А.Черевашенко и соавт. /Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. 2017. № 1. - С. 13-15.
93. Черевашенко, Л.А. Динамика нейропсихологических показателей у больных с хронической дисциркуляторной энцефалопатией под влиянием комплексного курортного лечения / Л.А. Черевашенко, Б.А. Ваисова, Н.Н. Куликов, И.А. Черевашенко, Т.И. Ледовская// Курортная медицина -2016-№2.-С. 94-97.
94. Черевашенко Л.А. Коррекция биоэлектроденегенеза головного мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией на пятигорском курорте./ Л.А.Черевашенко, Л.Ю.Дадова, А.А. Серебряков и соавт. / Вестник физиотерапии и курортологии том 23 № 4. – 2017 - 182 с.
95. Черевашенко Л.А. Немедикаментозная коррекция нарушений церебральной гемодинамики у пациентов с хронической ишемией головного мозга./ Л.А.Черевашенко, Л.Ю.Дадова, А.А. Серебряков и соавт. / Вестник физиотерапии и курортологии том 23№4 –2017 -182 с.
96. Чуканова Е.И. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции./ Е.И. Чуканова, Б.Э. Ходжамжаров, А.С.Чуканова/ РМЖ №10 - 2012 517-521с.
97. Шахпаронова Н.В. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. Вопросы диагностики и лечения./ Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков / Нервные болезни №3. – 2015 - С. 29-34

98. Шляхто Е.В. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга (Обзор литературы. Часть 2)/ Е.В.Шляхто, Е.Р.Баранцевич, Н.С.Щербак, М.М. Галагудза/ Вестник Российской академии наук. - 2012 ; 7: 20 – С.29.
99. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журнал невропатологии и психиатрии./ Е.В.Шмидт. - 1985. Т. 85. №9. С. 192–203.
100. Яхно Н.Н. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, В.В. Захаров / Русский медицинский журнал. -2002. Т. 10. № 12-13. С. 539–542.
101. Яхно Н.Н. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, А.Б.Локшина, В.В. Захаров / Неврологический журнал. - 2004. № 2. С. 30–35.
102. Яхно Н.Н., Деменции / Н.Н.Яхно, В.В., Захаров, А. Б Локшина, Н.Н. Коберская, Мхитарян Э.А./Руководство для врачей. М.МЕДпресс-информ. - 2011
103. Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии / Н.Н. Яхно, А.Б.Локшина, В.В. Захаров / Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. № 2. С. 13–17.
104. Яхно Н.Н., Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения / Н.Н.Яхно, О.С.Левин, И.В.Дамулин / Неврол. журн. - 2001.Т. 6. № 2. С. 10–16.
105. Adler R. Ciliary neurotrophic factor as an injury factor / R. Adler // Current Opinion in Neurobiology. – 1993. – Vol. 3, № 5. – P.785-789.
106. Adler, R. Cholinergic neuronotrophic factors: intraocular distribution of soluble trophic activity for ciliary neurons / R. Adler, K. B. Landa, M. Manthorpe, andvaron, S. (1979). Science 204, 1434-1436. Arakawa, Y., Sendtner, M., and Thoenen, H. (1990). Survival effect 1434-1436.

107. Aebischer P, et al. Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nat Med.* - 1996; 2: - P.696–699.
108. Aliaga E. Dual response of BDNF to sublethal concentrations of beta-amyloid peptides in cultured cortical neurons / E. Aliaga, M.Silhol, N. Bonneau Maurice et al. / *Neurobiol Dis.* - 2010; 37: P. 208 – 217.
109. Alomari, M. A. Vascular function and brain-derived neurotrophic factor: The functional capacity factor. / M. A. Alomari, O. F. Khabour, Maikano A. & Alawneh, K./ *Vasc Med* 20, - 2015.- P. 518–526
110. Alvarez-Buylla M. Neurogenesis in Adult Subventricular Zone/ M.Alvarez-Buylla, M.Garc a-Verdugo // *The Journal of Neuroscience.* – 2002. – Vol. 22(3). - P. 629-634;
111. Amamoto H. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Neuroscience*/ H.Amamoto, M. E.Gurney. - 1990;10: P. 3469–3478.
112. Bigler E.D. White matter lesions, quantitative magnetic resonance imaging, and dementia / E.D. Bigler, B. Kerr, J. Victoroff, D.F Tate, J.C Breitner // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* – 2002. – Vol.16(3). – P.161-231.
113. Bloch J, et al. Neuroprotective gene therapy for Huntington’s disease, using polymer-encapsulated cells engineered to secrete human ciliary neurotrophic factor: results of a phase I study. *Hum Gene Ther.* - 2004;15: - P. 968–975.
114. Brady R/ BDNF is a target-derived survival factor for arterial baroreceptor and chemoafferent primary sensory neurons. *J Neurosci.*/ R. Brady, SI. Zaidi, C. Mayer, DM. Katz. - 1999;19: - P. 2131–2142.
115. Cassiman D. Human and rat hepatic stellate cells express neurotrophins and neurotrophin receptors. *Hepatology.*/ D. Cassiman, C. Deneff, V. J. Desmet, T. Roskams - 2001;33: - P. 148–158.
116. Chawluk J.B., Alavi A. Neuroimaging of normal brain aging and dementia. /In: *Neuroimaging: A companion to Adams and Victor's Principles of neurology.* Ed. J.O.Greenberg. -New York: McGraw-Hill, Inc.,1995. - P. 253-282.

117. Chen B, Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* / B. Chen, D. Dowlatshahi, GM. MacQueen, JF. Wang, LT. Young – 2001. 50: 260-265.
118. Ciliary neurotrophic factor as an injury factor / R. Adler. - *Curr Opin Neurobiol.* 1993;3: - P. 785–789.
119. Connor B, et al. Brain-derived neurotrophic factor is reduced in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res.* - 1997; 49: - P. 71–81.
120. Cumming T. B.. The Montreal cognitive assessment short cognitive evaluation in a large stroke trial. *Stroke* / T. B. Cumming, J. Bernhardt, T. Linden./ - 2011; 42:2642–2644.
121. DeChiara T. Mice lacking the CNTF receptor, unlike mice lacking CNTF, exhibit profound motor neuron deficits at birth / T. DeChiara, R. Vejsada, W. Poueymirou, et al. - 1995;83: - P. 313–322.
122. Donovan M. J. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development.*/ M. J. Donovan, M. I. Lin, P. Wiegand et al. - 2000;127(21): - P. 4531–4540.
123. Donovan MJ. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization. *Development* / MJ. Donovan, MI. Lin, P. Wiegand, T. Ringstedt, R. Kraemer, et al. - 2000;127: - P. 4531–4540.
124. Efstathios D. P. Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease / D. P.Efstathios, G. Z.Paraskevi, T.Miltiadis et al. / *International Journal of Biometeorology.* - 2011. N5 (55).- P. 657-663.
125. Ejiri J. Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation* / J. Ejiri, N. Inoue, S. Kobayashi, R. Shiraki, K. Otsui, et al. - 2005;112: - P. 2114–2120.
126. Emsley J.G., Hagg T. Endogenous and exogenous ciliary neurotrophic factor enhances forebrain neurogenesis in adult mice // *Exp. Neurol.* 2003. Vol.183.- P. 298–310.
127. Eyileten C. Antidiabetic Effect of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Its Association with Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research.*

- / C. Eyileten, A. Kaplon-Cieslicka, D. Mirowska-Guzel, L. Malek, M. Postula. - 2017
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5618763> (20.04.2018)
128. Fujimura H. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thrombosis and Haemostasis*/ H.Fujimura, C. A.Altar, R.Chen, et al.. - 2002;87:- P.728–734.
129. Gloaguen I, et al. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. - 1997;94: - P.6456–6461.
130. Golden E. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Gaetani S, ed. *PLoS ONE* / E. Golden, A. Emiliano, S. Maudsley, et al. - 2010;5(4):e10099. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852401> (29.03.2018)
131. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. – 2013. – Vol.44. – P. 870-947.
132. Holsinger RM, et al. Quantitation of BDNF mRNA in human parietal cortex by competitive reverse transcription-polymerase chain reaction: decreased levels in Alzheimer's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. - 2000;76: - P347–354.
133. Robinson, R.C. BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR, NEUROTROPHIN-4/ Robinson, R.C., Radziejewski, C., Stuart, D.I., 1999 URL: <http://www.rcsb.org/structure/1B8M> (15.02.2018)
134. Jonhagen, M. E. Nerve growth factor treatment in dementia /M.E. Jonhagen // *Alzheimer Dis. Assoc Disord*. – 2000. - №14. – P. 31-38.
135. Kaess B. M.. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations and the Risk of Cardiovascular Disease in the Community/ B. M. Kaess, R. Preis Sarah, W. Lieb et al./ (*J Am Heart Assoc*. - 2015;4: - 10 p.
136. Karege F. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biological Psychiatry*/ F.Karege, G.Bondolfi, N.Gervasoni, M.Schwald, J.M. Aubry, G. Bertschy. - 2005; 57: - P. 1068 – 1072.

137. Kerschensteiner M.. Activated human T cells, B cells, and monocytes produce brain-derived neurotrophic factor in vitro and in inflammatory brain lesions: a neuroprotective role of inflammation? *The Journal of Experimental Medicine*/ M.Kerschensteiner, E.Gallmeier, L.Behrens et al - 1999;189(5): - P. 865–870.
138. Kimura N. Amyloid beta up-regulates brain-derived neurotrophic factor production from astrocytes: rescue from amyloid beta-related neuritic degeneration. *J Neurosci Res* / N. Kimura, M. Takahashi, T. Tashiro, et al. - 2006;84: - P. 782–789.
139. Knusel O. Stude de la crenotherrapie de Zurach dans les coxarthroses. *Presse Therm. Clim.* / O.Knusel, V.Scheneberger - 1982; 119 (4): - P. 71-166
140. Komulainen P. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: The DR's EXTRA Study. *Neurobiology of Learning & Memory* / P. Komulainen, M. Pedersen, T. Hanninen. - 2008. Vol.90(4): - P. 596-603
141. Krabbe KS. Brain-derived neurotrophic factor predicts mortality risk in older women. *J Am Geriatr Soc.*/ KS Krabbe, EL Mortensen, K Avlund, AN Pedersen, BK Pedersen, et al.. - 2009;Vol.57: - P.1447–1452.
142. Kuroda H. Signaling pathway of ciliary neurotrophic factor in neuroblastoma cell lines/ H. Kuroda, T. Sugimoto, Y. Horii, T. Sawada // *Med. Pediatr. Oncol.* – 2001. – Vol. 36, № 1. – P.118-121.
143. Lambert PD. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*/ PD. Lambert, KD. Anderson, MW. Sleeman, et al.- 2001;Vol. 98(8): - P. 4652–4657.
144. Lapchak P. A. BDNF and NGF treatment in lesioned rats: effects on cholinergic function and weight gain. *Neuroreport* / P. A. Lapchak, F. Hefti. - 1992;Vol. 3: - P. 405–408
145. Laske C, et al. Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* - 2006; Vol.113: - P. 1217–1224.

146. Lee I.T. Serum brain-derived neurotrophic factor predicting reduction in pulsepressure after a one-hour rest in nurses working night shifts/ I.T. Lee, W.H.Sheu, W.J. Lee - 2018. Vol. 8: - P. 5485
147. Lee, I. T. et al. The synergistic effect of vascular cell adhesion molecule-1 and coronary artery disease on brain-derived neurotrophic factor. *Clin Chim Acta* – 2017.: - P. 194–200,
148. Leyhe T, et al. Increase of BDNF serum concentration during donepezil treatment of patients with early Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* - 2008; Vol. 258: - P. 124–128.
149. Lin L.-F. H., Purification, cloning, and expression of ciliary neurotrophic factor. / L.-F. H. Lin, D. Mismar, J. D. Lile, L. G. Armes, E. T. I. Butler, J. L. Vannice, and F. Collins. - 1989. *Science* 246.: - P. 1023-1025.
150. Lobher, D. Neurotrophic factor effect on oxidative stress-induced neuronal death / D. Lobher, S. Golner, J. Hjelmhaug // *Neurochem. Res.* – 2003.- Vol. 28(5).- P. 749-756.
151. Manni L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* / L. Manni, V. Nikolova, D. Vyagova, GN. Chaldakov, L. Aloe. - 2005;102: - P. 169–171.
152. Masu Y. Disruption of the CNTF gene results in motor neuron degeneration./ Y. Masu, E. Wolf, B. Holtmann, M. Sendtner, G. Brem, H. Thoenen - L.: *Nature* 1993;365: - P. 27–32.
153. McDonald NQ. Crystal structure of dimeric human ciliary neurotrophic factor determined by MAD phasing. *Embo J*/ NQ McDonald, N. Panayotatos, WA. Hendrickson. - 1995. 14: - P. 2689
154. Miller RG, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. rhCNTF ALS Study Group. *Ann Neurol.* - 1996; 39: - P. 256–260.
155. Miller RG, et al. Toxicity and tolerability of recombinant human ciliary neurotrophic factor in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* - 1996;47: - P. 1329–1331.

156. Nasreddine Z.S. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bedirian, S. Charbonneau, V. Whitehead, I. Collin, et al. - 2005;53: - P. 695–699
157. Nathanson, N.M. Regulation of neurokinin receptor signaling and trafficking / N.M. Nathanson // *Neurochem Int.* – 2012. – Vol. 61. – № 6. – P. 874-878.
158. Noble E. E. The lighter side of BDNF. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*/ E. E. Noble, C. J. Billington, C.M. Kotz, C. Wang. - 2011; Vol. 300 (5): - P. 1053 –1069.
159. O’Bryant SE. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Specifically Associated with Memory Performance among Alzheimer’s Disease Cases. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* / SE. O’Bryant, VL. Hobson, JR. Hall, et al. - 2011;31(1): - P. 31-36.
160. O’Bryant SE, et al. Brain-derived neurotrophic factor levels in Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis.* - 2009;17: - P. 337–341.
161. Oláh M. The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (Hypertension And Obesity) / M. Oláh, J. Fehér, J. Kálmánczhey et al. / *A Randomised, Controlled, Follow-Up Study Contemporary Clinical Trials.* - 2011. N6. (32). P.793-801.
162. Passaro A. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: relationship with dementia and diabetes in the elderly population / A. Passaro, E. Dalla Nora, M. L. Morieri, et al. // *The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences.* - 2015;70(3): - P. 294–302.
163. Pelleymounter M.A. Characteristics of BDNF-induced weight loss/ M. A. Pelleymounter, M.J. Cullen, C.L. Wellman. - *Experimental Neurology.* 1995;131: - P. 229–238.
164. Petersen R. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment/ R. Petersen O. Lopez M. Armstrong T. Getchius, M. Ganguli D. Gloss, G Gronseth, D. Marson T. Pringsheim G. Day M. Sager J Stevens A. Reagent/ *neurology.* 2017;90(3):126-135.

165. Poon WW. β -Amyloid impairs axonal BDNF retrograde trafficking. *Neurobiol Aging* / WW. Poon, M. Blurton-Jones, CH. Tu, et al. - 2011; 32:- P. 821–833
166. Prigent-Tessier A. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression *Cardiovasc Res* / A. Prigent-Tessier, A. Quirié, K. Maguin-Gaté, et al. - 2013;100: - P. 374–382.
167. Reiman E.M. Alzheimer`s Prevention Initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible/ EM Reiman, JBS Langbaum, PN Tariot. *Biomark Med* – 2010; 4: -P.3-14
168. Robinson RC. Burtnick LD The structures of the neurotrophin-4 homodimer and the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin-4 heterodimer reveal a common Trk-binding site. *Protein Sci*/ RC. Robinson, C. Radziejewski, G. Spraggon, J. Greenwald, MR. Kostura et al. - 1999; 8: - P. 2589–2597.
169. Sachdev P. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*/ P. Sachdev, R. Kalaria, J. O'Brien, I. Skoog, S. Alladi, S. Black, D. Blacker, D. Blazer, C. Chen, H. Chui, M. Ganguli, K. Jellinger, D. Jeste, F. Pasquier, J. Paulsen, N. Prins, K. Rockwood, G. Roman, P. Scheltens. – 2014; 28(3): - P. 206-218
170. Schabitz WR. Intraventricular brain-derived neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* / WR. Schabitz, S. Schwab, M. Spranger, W. Hacke - 1997; 17: - P. 500–506
171. Schindowski K. Neurotrophic factors in Alzheimer`s disease: role of axonal transport. *Genes, Brain and Behavior.* / K. Schindowski, K. Belarbi, L. Buee - 2008. 7(1): - P.43-56.
172. Schmidtke K. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J Neurol Sciences*/ K. Schmidtke, M. Hull. - 2005; 229/230: - P. 13-20.
173. Shimizu E. Alterations of serum levels of BDNF in depressed patients with or without antidepressants. *Bio Psychiatry.* / E. Shimizu, K. Hashimoto, N. Okamura, K. Koike, N. Komatsu, C. Kumakiri, M. Nakazato, H. Watanabe, N. Shinoda, S. Okada, M. Iyo. - 2003; 54: - P. 70–75

174. Sleeman MW. Ciliary neurotrophic factor and its receptor, CNTFR alpha / MW. Sleeman, KD. Anderson, PD. Lambert, GD. Yancopoulos, SJ. Wiegand // *Pharm Acta Helv.* - 2000;74: - P. 265–272.
175. Smith MA. Stress and antidepressants differentially regulate neurotrophin 3 mRNA expression in the locus coeruleus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* / MA. Smith, S. Makino, M. Altemus, D. Michelson, SK. Hong, R. Kvetnansky, RM. Post - 1995; 92: - P. 8788–8792
176. Steffens D.C. Progression of subcortical ischemic disease from vascular depression to vascular dementia / D.C.Steffens, W.D.Taylor, K.R.R. Krishnan / *Am.J.Psychiatry.*- 2003; 160: - P. 1751–1756.
177. Stockli, K. A. Molecular cloning, expression and regional distribution of rat ciliary neurotrophic factor. / K. A. Stockli, F. Lottspeich, M. Sendtner, P. Masiakowski, P. Carroll, R. Gotz, D. Lindholm, and H. Thoenen, - 1989. *Nature* 342; - P. 920-923.
178. Takahashi R, Null mutation in the human CNTF gene is not causally related to neurological diseases / R. Takahashi, H. Yokoji, H. Misawa, M. Hayashi, J. Hu, T.A. Deguchi. - *Nat Genet.* 1994;7:- P. 79–84.
179. The FAB: a frontal assessment battery at bedside / B. Dubois [et al.] // *Neurology.*— 2000. — Vol. 55. — P. 1621—1626.
180. Thomas M. Mice Lacking the CNTF Receptor, Unlike Mice Lacking CNTF, Exhibit Profound Motor Neuron Deficits at Birth/ M. Thomas, R. DeChiara, T. William,/ *Cell*, - 1995, Vol. 83:- P. 313-322
181. Voutilainen, M.H. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease / M.H. Voutilainen, U. Arumäe, M. Airavaara, M. Saarma // *FEBS Lett.* – 2015. – Vol. 589. – № 24. – Pt. A. – P. 3739-3748
182. Wang H. Injection of brain-derived neurotrophic factor in the rostral ventrolateral medulla increases arterial blood pressure in anaesthetized rats. *Neuroscience*/ H. Wang, XF. Zhou. - 2002;112: - P. 967–975.

183. Wu Q. Expression of ciliary neurotrophic factor after induction of ocular hypertension in the retina of rats / Q. Wu, M. Zhang, B.W. Song / Chin. Med. J. – 2007. – Vol. 20, № 20.– P.1825-1829.
184. Yang P. Ciliary Neurotrophic Factor Mediates Dopamine D2 Receptor-Induced CNS Neurogenesis in Adult Mice/ P. Yang, S. A. Arnold, A. Habas, et al.,/ The Journal of Neuroscience, February 27, - 2008 -28(9): - P. 2231–2241-2231
185. Zhang K, et al. Ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Proc Natl Acad Sci USA. - 2011;108: - P. 6241–6245.